

**TESIS DOCTORAL  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
CURSO ACADÉMICO 2016/2017**



**TÍTULO:**

**Eficacia y seguridad de la profilaxis a corto plazo con Andrógenos Atenuados y/o Concentrado Plasmático de C1 Inhibidor en la realización de Procedimientos odontoestomatológicos, maxilofaciales y otorrinolaringológicos en pacientes con Angioedema Hereditario por déficit de la Proteína Inhibidor de la C1 Esterasa funcionalmente activa**

**AUTOR:**

**Jesús Jurado Palomo**

Facultativo Especialista de Área de Alergología  
Servicio de Alergología  
Hospital Universitario La Paz (Madrid)  
Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Paz (IdiPaz)

**DIRECTORES:**

**María Teresa Caballero Molina**

Facultativo Especialista de Área de Alergología  
Servicio de Alergología  
Hospital Universitario La Paz (Madrid)  
Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Paz (IdiPaz)  
Centro de Investigación en Red en Enfermedades Raras U754 (CIBERER)

**Rodolfo Álvarez-Sala Walther**

Catedrático de Medicina (Neumología)  
Departamento de Medicina  
Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Madrid  
Jefe de Servicio de Neumología  
Hospital Universitario La Paz (Madrid)  
Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Paz (IdiPaz)

**Eficacia y seguridad de la profilaxis a corto plazo con  
Andrógenos Atenuados y/o Concentrado Plasmático de C1  
Inhibidor en la realización de Procedimientos  
odontoestomatológicos, maxilofaciales y  
otorrinolaringológicos en pacientes con Angioedema  
Hereditario (AEH) por déficit de la Proteína Inhibidor de la C1  
Esterasa (C1-INH) funcionalmente activa**

Trabajo presentado por Jesús Jurado Palomo,  
Licenciado en Medicina para optar al Grado de Doctor

Firmado: Jesús Jurado Palomo  
Madrid, 07 de Abril de 2017







**D<sup>a</sup>. MARÍA TERESA CABALLERO MOLINA, FACULTATIVO ESPECIALISTA DE ÁREA DE ALERGOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ DE MADRID, Y D. RODOLFO ÁLVAREZ-SALA WALTHER, JEFE DE SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ Y CATEDRÁTICO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID, INVESTIGADORES DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL HOSPITAL LA PAZ (IdiPaz)**

**HACEN CONSTAR:**

Que el trabajo titulado “Eficacia y seguridad de la profilaxis a corto plazo con Andrógenos Atenuados y/o Concentrado Plasmático de C1 Inhibidor en la realización de Procedimientos odontoestomatológicos, maxilofaciales y otorrinolaringológicos en pacientes con Angioedema Hereditario por déficit de la Proteína Inhibidor de la C1 Esterasa funcionalmente activa” ha sido realizado por D. Jesús Jurado Palomo bajo nuestra dirección y supervisión reuniendo a nuestro entender los méritos suficientes para ser defendido ante el Tribunal correspondiente y poder optar al Grado de Doctor

Lo que firmamos en Madrid, a 30 de Marzo de 2017

Fdo.: D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Teresa Caballero Molina    Fdo.: Rodolfo Álvarez-Sala Walther



Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσιν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ συγγραφὴν τήνδε.

Ἦγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ συγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἱητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἶρξιν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι συμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἀγνῶς δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὁκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωματῶν καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἦ ἴδω, ἦ ἀκούσω, ἦ καὶ ἄνευ θεραπήης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρῆτα ἡγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ συγχέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. Παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων.

**“Juramento hipocrático” (texto original en griego)**

Juro por Apolo médico, por Esculapio, Higía y Panacea, por todos los dioses y todas las diosas, tomándolos como testigos, cumplir fielmente, según mi leal saber y entender, este juramento y compromiso:

Venerar como a mi padre a quien me enseñó este arte, compartir con él mis bienes y asistirles en sus necesidades; considerar a sus hijos como hermanos míos, enseñarles este arte gratuitamente si quieren aprenderlo; comunicar los preceptos vulgares y las enseñanzas secretas y todo lo demás de la doctrina a mis hijos y a los hijos de mis maestros, y a todos los alumnos comprometidos y que han prestado juramento, según costumbre, pero a nadie más.

En cuanto pueda y sepa, usaré las reglas dietéticas en provecho de los enfermos y apartaré de ellos todo daño e injusticia.

Jamás daré a nadie medicamento mortal, por mucho que me soliciten, ni tomaré iniciativa alguna de este tipo; tampoco administraré abortivo a mujer alguna. Por el contrario, viviré y practicaré mi arte de forma santa y pura.

No tallaré cálculos sino que dejaré esto a los cirujanos especialistas.

En cualquier casa que entre, lo haré para bien de los enfermos, apartándome de toda injusticia voluntaria y de toda corrupción, principalmente de toda relación vergonzosa con mujeres y muchachos, ya sean libres o esclavos.

Todo lo que vea y oiga en el ejercicio de mi profesión, y todo lo que supiere acerca de la vida de alguien, si es cosa que no debe ser divulgada, lo callaré y lo guardaré con secreto inviolable.

Si el juramento cumpliera íntegro, viva yo feliz y recoja los frutos de mi arte y sea honrado por todos los hombres y por la más remota posteridad. Pero si soy transgresor y perjuro, avéngame lo contrario.

**“Juramento hipocrático”**

## **Dedicatoria**

A mis padres, Jesús y Dolores,  
por hacer que todo merezca la pena,  
vuestro apoyo ha sido un pilar en mi vida.

A Dunia, por su paciencia y  
por ser mi motivación.

## AGRADECIMIENTOS:

Cuando uno aborda la ingente tarea de desarrollar una tesis doctoral, contar con el apoyo y la desinteresada ayuda necesarios puede ser la clave para convertir una difícil hazaña en un apasionante reto. Es difícil entender la importancia de los agradecimientos de una tesis doctoral hasta que no se ha terminado. En ese momento te das cuenta de cuánto tienes que agradecer a tanta gente. Intentaré resumir en unas líneas la gratitud que siento a todas las personas que han estado presentes durante esa etapa, haciendo posible que hoy deje de ser un sueño para pasar a ser una realidad.

Cuando se ejerce de hemeroteca, la memoria se nos muestra quebradiza y propensa a la distorsión, e incluso se agota mi capacidad para proponer más recuerdos. No rebusco más porque necesitaría recurrir de más vivencias y añoranzas. Por ello, deseo manifestar mi gratitud más sincera a:

- A la **Dra. D<sup>a</sup>. María Teresa Caballero Molina**, ejemplo de maestra, persona y amiga, por su estímulo y apoyo constante, por ofrecerme su amistad, por sus sabios consejos, por confiar en mí en este y otros proyectos. Ella es la principal responsable de que este trabajo llegara a buen puerto estando incondicionalmente siempre a mi lado, en los buenos y malos momentos, animándome siempre a continuar. Gracias por haberme hecho creer cada día que podía hacerlo, por toda su ayuda y, principalmente, por hacerme feliz. Por todo eso y mucho más este trabajo también le pertenece.
- Al **Dr. D. Rodolfo Álvarez-Sala Walther**, por sus enseñanzas en las guardias de planta de Medicina Interna, por su disponibilidad y dirección en este trabajo.
- Al **Dr. D. Jesús Manuel Muñoz Caro**, por brindarme la oportunidad de poder materializar esta tesis doctoral, por su confianza y su apoyo mostrado. Sin su ayuda quirúrgica maxilofacial no hubiese sido posible esta obra.
- A las **doctoras D<sup>a</sup>. María Concepción López Serrano, D<sup>a</sup>. María Teresa Belver González, D<sup>a</sup>. Ana María Fiandor Román, D<sup>a</sup>. María Rosario Cabañas Moreno, D<sup>a</sup>. Nieves Prior Gómez y D<sup>a</sup>. María Flora Martín Muñoz** por enseñarme a luchar en todo momento por las personas enfermas, por su férreo compromiso con la enseñanza de la Alergología. Al **resto de profesionales** que conforman el Servicio de Alergología del Hospital Universitario La Paz, por contribuir a mi formación como alergólogo y persona. Mención especial merece el **Dr. D. Santiago Quirce Gancedo**, a quien doy las gracias por su predisposición para escuchar, la elocuencia austera, medida y siempre precisa,... dando ánimos en los últimos meses.



- A todos mis **compañeros** de los **otros hospitales** donde he tenido la oportunidad de trabajar, por contagiarme la pasión por la alergología y la inmunología clínica. Mi agradecimiento especial al **Dr. D. Antonio Parra Arrondo** por compartir conmigo su experiencia y conocimientos alergológicos, por su apoyo y amistad; y a los **Dres. D. Álvaro Moreno Ancillo** y **Dª Carmen Panizo Bravo**, a los que guardo un profundo respeto, por sus enseñanzas no solo en el campo de la alergología sino también en el ámbito humano.
- Al **Dr. D. José Peña Martínez**, maestro y notable polímata, por su ilusión y enseñanzas transmitidas durante todos estos años, ejemplo de constancia y dedicación, por el entusiasmo y alegría por los triunfos ajenos. Le agradezco que me haya abierto las puertas de su laboratorio, dándome la oportunidad de tener una visión más amplia del mundo de la investigación y descubrir cuánto me motiva. Él inició el camino, hoy intento continuarlo.
- A mis **compañeros** de aquellas tardes de los martes, donde nos reuníamos en el Hospital Universitario La Paz, para planificar los ensayos clínicos y los protocolos del angioedema hereditario, por ser un gran apoyo, por haber sido siempre mi parte racional y mis grandes **amigos**. Gracias por todo lo que hemos vivido juntos antes y durante este tiempo y por todo lo que nos depara el futuro.
- Al **Grupo Español de Estudio del Angioedema por Bradicینina (GEAB)**, a todos y cada uno de los miembros que han formado parte de él, por haber sido capaces de unir fuerzas en torno a una enfermedad rara.
- A todos **mis compañeros residentes** de Alergología, especialmente a los **doctores D. Mario Edgardo Búlnes Rodríguez, Dª. Irina Diana Bobolea** y **Dª Magdalena Julia Caminoa**, por haber hecho inolvidable esa etapa de mi vida.
- A **todos mis amigos**, especialmente a los **doctores D. Antonio Doblas Delgado, D. José Manuel Morales Puebla, D. Ismael Ortíz Pérez, D. Pedro Jiménez Cabrero, D. Juan Gabriel García Ballesteros** y a mis amigas **Dª. Migueli Cerro Carpio** y **Dª. Paula Costa Picos**, que han sabido disculpar mis ausencias y siempre han tenido una palabra de ánimo. Estoy absolutamente convencido de que si de algo puedo presumir en esta vida es de los grandes amigos que tengo, lo que me hace sentir una persona muy afortunada. No hace falta que los nombre, ellos saben quienes son y lo importantes que son para mí y, aunque algunos están lejos (Hinojosa del Duque, Córdoba, Madrid, A Coruña y Talavera de la Reina, además de un sinnúmero de localidades y ciudades en las que nos dispersó el examen MIR), tengo la suerte de poder sentirme siempre acompañado.
- A mi amiga **Dª. María Tocado Murillo**, por su inestimable y desinteresada ayuda en el análisis estadístico.

- A los **pacientes**, en el sentido holístico de la palabra, motor y razón de ser de la Medicina, que a diario me enseñaron tanto sobre el Angioedema Hereditario, abriéndome las puertas de sus vidas y ayudándome a entender mucho mejor esta patología. A todos ellos mi profundo respeto y reconocimiento.
- A las **personas** que, aunque no aparecen aquí con **nombres y apellidos**, han estado presentes de alguna forma durante el desarrollo de este trabajo y han hecho posible que hoy vea la luz.
- A aquellas **personas** que han estado presentes en mi camino y, aunque ya **no están**, han puesto su granito de arena para que hoy sea quién y cómo soy. Hoy se cumple la promesa de un deseo que en su día no vieron cumplido. La levedad cronológica nos hace asumir un protagonismo histórico del que apenas merecemos. Inexorablemente, el tiempo nos acabará devorando en su devenir, pero seguiremos construyendo esta historia.

A todos mi eterno agradecimiento.

## ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS:

<b>5-LO</b>	5 lipooxigenasa
<b>12-HETE</b>	12-hidroeicosatetranoico
<b>12-HPETE</b>	12-hidroxiperoxieicosatetranoico
<b>aa</b>	aminoácido
<b>AA</b>	andrógenos atenuados
<b>Ac</b>	anticuerpo
<b>ACO</b>	anticonceptivo oral
<b>ACVA</b>	accidente cerebrovascular agudo
<b>ADN</b>	ácido deoxirribonucleico
<b>AE</b>	angioedema
<b>AE-BK</b>	angioedema bradikinérgico
<b>AEA-C1-INH</b>	angioedema adquirido por déficit de C1 inhibidor
<b>AEH-D</b>	angioedema hereditario de origen o causa desconocida
<b>AEH-H</b>	angioedema histaminérgico
<b>AEA-IH</b>	angioedema adquirido idiopático histaminérgico
<b>AEA-InH</b>	angioedema adquirido idiopático no-histaminérgico
<b>AEH</b>	angioedema hereditario
<b>AEH-C1-INH</b>	angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor
<b>AEH-I</b>	angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor tipo 1
<b>AEH-II</b>	angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor tipo 2
<b>AEH-FXII</b>	angioedema hereditario con mutación conocida del Factor XII de la coagulación
<b>AE-QoL</b>	cuestionario de calidad de vida del angioedema (por sus siglas en inglés: Angioedema Quality of Life Questionnaire)
<b>AEVAS</b>	angioedema de vía aérea superior
<b>Ag</b>	antígeno
<b>Ag-Ac</b>	complejo antígeno-anticuerpo
<b>AgHBs</b>	antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
<b>AINE</b>	antiinflamatorios no esteroideos
<b>AMP</b>	adenosin-monofosfato
<b>AMPc</b>	adenosin-monofosfato cíclico
<b>APP</b>	aminopeptidasa P
<b>ARA-II</b>	antagonistas de receptores Tipo II de la angiotensina

<b>ARN</b>	ácido ribonucleico
<b>ARNm</b>	ácido ribonucleico mensajero
<b>ARNr</b>	ácido ribonucleico ribosómico
<b>ARNt</b>	ácido ribonucleico de transferencia
<b>ATM</b>	articulación temporomandibular
<b>ATP</b>	adenosin-trifosfato
<b>BK</b>	bradicinina
<b>BKR1</b>	receptor B1 de la bradicinina (por sus siglas en inglés: bradykinin receptor B1), también conocido como <b>B1BKR</b> , <b>B1R</b> , <b>BKB1R</b> , <b>BDKRB1</b> , <b>BRADYB1</b>
<b>BKR2</b>	receptor B2 de la bradicinina (por sus siglas en inglés: bradykinin receptor B2), también conocido como <b>B2BKR</b> , <b>B2R</b> , <b>BKB2R</b> , <b>BDKRB2</b> , <b>BRADYB2</b>
<b>C1-INH</b>	inhibidor de la C1 esterasa o C1 inhibidor
<b>C1-INH Ag</b>	C1 inhibidor antigénico
<b>C1-INH Func</b>	C1 inhibidor funcional
<b>C-1NH</b>	gen que codifica el C1 inhibidor
<b>C1q</b>	subunidad q de la fracción C1 del sistema de complemento
<b>C1r</b>	subunidad r de la fracción C1 del sistema de complemento
<b>C1s</b>	subunidad s de la fracción C1 del sistema de complemento
<b>C2</b>	fracción C2 del sistema de complemento
<b>C3</b>	fracción C3 del sistema de complemento
<b>C4</b>	fracción C4 del sistema de complemento
<b>C5</b>	fracción C5 del sistema de complemento
<b>C6</b>	fracción C6 del sistema de complemento
<b>C7</b>	fracción C7 del sistema de complemento
<b>C8</b>	fracción C8 del sistema de complemento
<b>C9</b>	fracción C9 del sistema de complemento
<b>CEFS</b>	cirugía endoscópica funcional sinusal
<b>Cmax</b>	concentración máxima (de fármaco en plasma)
<b>COMPACT</b>	estudio clínico para el manejo óptimo en la prevención del angioedema con terapia de reemplazo con C1- inhibidor subcutáneo (por sus siglas en inglés: Clinical Study for Optimal Management in Preventing Angioedema with Low-Volume Subcutaneous C1-inhibitor Replacement Therapy)

<b>COX-1</b>	ciclooxigenasa 1
<b>COX-2</b>	ciclooxigenasa 2
<b>CP</b>	carboxipeptidasas
<b>CPK</b>	creatín fosfocinasa
<b>CPLA2</b>	fosfolipasa A2 dependiente de Ca <sup>++</sup> (calcium-dependent phospholipase A2)
<b>CPM</b>	carboxipeptidasa M
<b>CPN</b>	carboxipeptidasa N
<b>DAG</b>	diacilglicerol
<b>DBK</b>	des-[Arg9]-bradisinina
<b>DPP-IV</b>	dipeptidilpeptidasa-IV
<b>EACA</b>	ácido épsilon-amino-caproico
<b>ECA</b>	enzima convertidora de angiotensina
<b>ECE-1</b>	enzima convertidora de endotelina 1 (por sus siglas en inglés: “endothelin-converting enzyme-1”)
<b>EDEMA</b>	Evaluation of DX-88’s Effects in Mitigating Angioedema
<b>EGF</b>	factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés: epithelium growth factor)
<b>EE.UU.</b>	Estados Unidos de América
<b>EMA</b>	Agencia Europea del Medicamento (por sus siglas en inglés: European Medicine Agency)
<b>EMB</b>	enzimas metabolizadoras de la bradisinina
<b>EREA</b>	Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina (del inglés: AERD Aspirin-exacerbated respiratory disease)
<b>EVA</b>	escala visual analógica
<b>EPOC</b>	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>F12</b>	gen que codifica el factor XII de la coagulación
<b>FDA</b>	agencia de alimentos y medicamentos (agencia de drogas y alimentos) (por sus siglas en inglés: Food and Drug Administration)
<b>FN</b>	fibronectina
<b>FXI</b>	factor 11 de la coagulación
<b>FXII</b>	factor 12 de la coagulación
<b>GAGs</b>	glicosaminoglicanos
<b>GC</b>	glucocorticoesteroides
<b>GEAB</b>	grupo español de estudio del angioedema mediado por bradisinina

<b>Gi</b>	proteína Gi inhibidora
<b>Gs</b>	proteína Gs estimuladora
<b>GSH</b>	glutación “reducido”
<b>GSSG</b>	glutación disulfuro (glutathione disulfide)
<b>Gq</b>	proteína Gq estimuladora
<b>GTP</b>	guanosín trifosfato (por sus siglas en inglés: guanosine TriPhosphate)
<b>HAE-QoL</b>	cuestionario de calidad de vida específico para pacientes con adultos con angioedema hereditario por déficit de AEH-C1-INH (por sus siglas en inglés: Hereditary Angioedema Quality of Life - quality of life questionnaire for adult patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency)
<b>hk1</b>	calicreína tisular “verdadera”
<b>hk3</b>	antígeno prostático específico (también denominado “PSA”)
<b>HMWK</b>	cininógeno de alto peso molecular (por sus siglas en inglés: High Molecular Weight Kininogen)
<b>iECA</b>	inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
<b>IgA</b>	inmunoglobulina A
<b>IgD</b>	inmunoglobulina D
<b>IgE</b>	inmunoglobulina E
<b>IgG</b>	inmunoglobulina G
<b>IgG1</b>	inmunoglobulina G subisotipo 1
<b>IgG2</b>	inmunoglobulina G subisotipo 2
<b>IgG3</b>	inmunoglobulina G subisotipo 3
<b>IgG4</b>	inmunoglobulina G subisotipo 4
<b>IgM</b>	inmunoglobulina M
<b>IMPACT1</b>	ensayo clínico 1 internacional multicéntrico y prospectivo de Angioedema por déficit de C1 Inhibidor (por sus siglas en inglés: International Multicenter Prospective Angioedema C1-inhibitor Trial 1)
<b>IMPACT2</b>	ensayo clínico 2 internacional multicéntrico y prospectivo de Angioedema por déficit de C1 Inhibidor (por sus siglas en inglés: International Multicenter Prospective Angioedema C1-inhibitor Trial 2)
<b>INT</b>	intubación nasotraqueal
<b>IOS</b>	registro de pacientes en tratamiento con icatibant (por sus siglas en inglés: Icatibant Outcome Survey)

<b>IOT</b>	intubación orotraqueal
<b>IP<sub>3</sub></b>	inositol trifosfato
<b>IP<sup>-</sup></b>	inositol trifosfato cargado negativamente
<b>IP3R</b>	receptor de inositol trifosfato
<b>IP<sub>4</sub></b>	inositol tetrafosfato (por sus siglas en inglés: inositol tetrphosphate)
<b>IQR</b>	rango intercuartílico (por sus siglas en inglés: InterQuartile Range)
<b>IV</b>	intravenosa
<b>kg</b>	kilogramo
<b>KR</b>	dominio Kringle
<b>Lis-BK</b>	Lis-bradicinina (calidina)
<b>LMWK</b>	cininógeno de bajo peso molecular (por sus siglas en inglés: Low Molecular Weight Kininogen)
<b>LT</b>	leucotrieno
<b>LTA<sub>4</sub></b>	leucotrieno A <sub>4</sub>
<b>LTB<sub>4</sub></b>	leucotrieno B <sub>4</sub>
<b>LTD<sub>4</sub></b>	leucotrieno D <sub>4</sub>
<b>LTE<sub>4</sub></b>	leucotrieno E <sub>4</sub>
<b>LTF<sub>4</sub></b>	leucotrieno F <sub>4</sub>
<b>MAC</b>	complejo de ataque a membrana (por sus siglas en inglés: Membrane Attack Complex)
<b>MBP</b>	proteína de unión a mananos (por sus siglas en inglés: Mannose-binding Protein, Mannose-biding protein o mannan-biding protein)
<b>MCR</b>	medio de contraste radiológico
<b>mL</b>	mililitro
<b>mm</b>	milímetro
<b>MSCSS</b>	medida de la grvedad de ataques de angioedema tras el tratamiento (por sus siglas en inglés: Mean Symptom Complex Severity Score)
<b>NEP</b>	endopeptidasa neutral o neprilisina (por sus siglas en inglés: Neutral EndoPeptidase o Membrane Metallo-endopeptidase)
<b>nfC1INH</b>	concentrado plasmático de C1 inhibidor humano nanofiltrado
<b>NO</b>	óxido nítrico (pos sus siglas en inglés: Nitric Oxide)
<b>NOS</b>	óxido nítrico sintasa (por sus siglas en inglés: Nitric Oxide Synthase)
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud

<b>pdhC1INH</b>	concentrado plasmático de inhibidor de la C1 esterasa humano (por sus siglas en inglés: <b>p</b> lasma <b>d</b> erived <b>h</b> uman <b>C1 i</b> nhibitor)
<b>PFC</b>	plasma fresco congelado
<b>PFC-SD</b>	plasma fresco congelado tratado con solvente-detergente
<b>PG</b>	prostaglandina
<b>PGD2</b>	prostaglandina D2
<b>PGE2</b>	prostaglandina E2
<b>PGF2<math>\alpha</math></b>	prostaglandina F2 $\alpha$
<b>PGG2</b>	prostaglandina H2
<b>PGH2</b>	prostaglandina D2
<b>PGI2</b>	prostaglandina I2
<b>PIP2</b>	fosfatidilinositol bifosfato (por sus siglas en inglés: phosphatidylinositol biphosphate)
<b>PKC</b>	protein-cinasa C (por sus siglas en inglés: protein kinase C)
<b>PLA<sub>2</sub></b>	fosfolipasa A <sub>2</sub> (por sus siglas en inglés: phospholipase A <sub>2</sub> )
<b>PLC</b>	fosfolipasa C (por sus siglas en inglés: phospholipase C)
<b>PLC<math>\beta</math></b>	fosfatidilinositol fosfolipasa C $\beta$ (por sus siglas en inglés: phosphatidylinositol phospholipase C)
<b>POEMO</b>	procedimiento odontoestomatológico, maxilofacial y otorrinolaringológico
<b>PPi</b>	pirofosfato inorgánico (por sus siglas en inglés: pyrophosphate inorganic)
<b>PREHAEAT</b>	Novedades en la Predicción, Prevención y Tratamiento de los Ataques de Pacientes con Angioedema Hereditario
<b>PSA</b>	antígeno prostático específico (también denominado “hk3”) (por sus siglas en inglés: prostate-specific antigen)
<b>RAR</b>	raspado y alisado radicular
<b>rhC1INH</b>	C1 inhibidor recombinante humano
<b>rtPA</b>	activador tisular del plasminógeno recombinante o alteplasa (por sus siglas en inglés: recombinant tissue plasminogen activator)
<b>SBC</b>	subcutánea
<b>SEAIC</b>	Sociedad Española de Alergología e Inmunología clínica
<b>SECOM</b>	Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial
<b>SIDA</b>	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
<b>TOS</b>	medida de la mejoría general tras el tratamiento (por sus siglas en



	inglés: Treatment Outcome Score)
<b>TSI</b>	tiempo de mejoría significativa (por sus siglas en inglés: Time to Significant Improvement)
<b>TTPA</b>	tiempo parcial de tromboplastina activada
<b>TX</b>	tromboxano
<b>TXA2</b>	tromboxano A2
<b>TXB2</b>	tromboxano B2
<b>UCI</b>	Unidad de Cuidados Intensivos
<b>UE</b>	Unión Europa
<b>UI</b>	unidad internacional
<b>VHA</b>	virus de la hepatitis A
<b>VHB</b>	virus de la hepatitis B
<b>VHC</b>	virus de la hepatitis C
<b>VHG</b>	virus de la hepatitis G
<b>VIH</b>	virus de la inmunodeficiencia humana
<b>VO</b>	vía oral

## LISTADO DE FIGURAS:

**Figura 1:** Bradicinina como mediador final común del AE-BK.

**Figura 2:** Clasificación de angioedema sin pápulas.

**Figura 3:** Mecanismo de generación de Leucotrienos.

**Figura 4:** Mecanismo de generación de Prostaglandinas y Tromboxanos.

**Figura 5:** Vía clásica de activación del Sistema de Complemento, donde se aprecia la unión de la subunidad C1q a Fc de las Ig, unidas a su vez a la membrana celular.

**Figura 6:** Vía clásica de activación del Sistema de Complemento, donde se aprecia desde la formación del complejo C1qrs hasta la formación de la molécula C3b.

**Figura 7:** Principales acontecimientos en la membrana celular en la vía lítica y conducentes a la polimerización de C9 y formación de poros en la membrana celular.

**Figura 8:** Representación esquemática del gen *C1NH* que codifica la molécula C1-INH.

**Figura 9:** Algoritmo diagnóstico del Angioedema mediado por Bradicinina.

**Figura 10:** Duración media de las fases del ataque laríngeo fatal en 36 pacientes con AEH-C1-INH.

**Figura 11:** Franja horaria del día en que comenzaron los primeros síntomas y/o signos del ataque laríngeo fatal.

**Figura 12:** Edad de fallecimiento por ataque laríngeo fatal en pacientes con AEH-C1-INH.

**Figura 13:** Pilares básicos en el tratamiento del AEH.

**Figura 14:** Portal web [www.inmunosalud.es](http://www.inmunosalud.es)

**Figura 15:** Distribución de edades (años) durante el POEMO.

**Figura 16:** Gráfico representativo del género de los pacientes según número de POEMOs.

**Figura 17:** Grado de actividad de la enfermedad durante el último año.

**Figura 18:** Grado de actividad de la enfermedad durante el último año, sin considerar la puntuación asignada al tratamiento de mantenimiento.

**Figura 19:** Comparativa del grado de actividad de la enfermedad durante el último año considerando ambas puntuaciones.

**Figura 20:** Algoritmo propuesto para la profilaxis a corto plazo en pacientes con AEH-C1-INH de acuerdo a la experiencia del Hospital Universitario La Paz (Madrid) y del Hospital General Universitario Nuestra Señora del Prado (Talavera de la Reina).

**Figura 21:** Algoritmo de profilaxis en deficiencia de C1 Inhibidor del Consenso Húngaro-canadiense del año 2003.

**Figura 22:** Algoritmo modificado de profilaxis en deficiencia de C1 Inhibidor del Consenso Canadiense del año 2003 según la experiencia del Hospital Universitario La Paz de Madrid (entre los años 2003 y 2006).

**Figura 23:** Algoritmo de profilaxis en deficiencia de C1 Inhibidor del Consenso Húngaro-Canadiense del año 2007.

**Figura 24:** Algoritmo modificado de profilaxis en deficiencia de C1 Inhibidor del Consenso Húngaro-canadiense del año 2007 según la experiencia del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

**Figura 25:** Algoritmo de profilaxis en deficiencia de C1 Inhibidor del Consenso Internacional del año 2010.

**Figura 26:** Algoritmo de profilaxis en deficiencia de C1 Inhibidor del Consenso Internacional del año 2010 según la experiencia del Hospital Universitario La Paz de Madrid y del Hospital General Universitario Nuestra Señora del Prado de Talavera de la Reina (Toledo).

**Figura 27:** Algoritmo de PCP del consenso internacional del manejo de niños con AEH-C1-INH del año 2017.

## LISTADO DE TABLAS:

**Tabla I:** Diferencias entre AE-H y AE-BK.

**Tabla II:** Clasificación de los diferentes tipos de Angioedema mediado por Bradicinina (modificado del Consenso del GEAB).

**Tabla III:** Revisión de la literatura de procedimientos odontoestomatológicos, maxilofaciales y otorrinolaringológicos en pacientes con AEH-C1-INH.

**Tabla IV:** Porcentaje de pacientes sin AEVAS.

**Tabla V:** Criterios de evaluación de la gravedad del AEH-C1-INH.

**Tabla VI:** Características demográficas y clínicas de los pacientes en los diferentes procedimientos.

**Tabla VII:** Resumen de POEMOs realizados en la serie de pacientes con AEH-C1-INH.

**Tabla VIII:** Grupos terapéuticos posibles.

**Tabla IX:** Profilaxis a largo plazo o tratamiento de mantenimiento con andrógenos atenuados.

**Tabla X:** Administración de pdhC1INH como profilaxis a corto plazo pre-POEMO.

**Tabla XI:** Desarrollo de angioedema y distribución de POEMOs en los 8 grupos terapéuticos posibles.

**Tabla XII:** Casos donde se produjo AEVAS tras realización de POEMO.

**Tabla XIII:** Asociación entre “Profilaxis a largo plazo” y “No desarrollo de angioedema de localización faringo-laríngea”.

**Tabla XIV:** Asociación entre “Administración de pdhC1INH pre-procedimiento odontoestomatológico” y “No desarrollo de angioedema de localización faringo-laríngea”.

**Tabla XV:** Grupos terapéuticos; pacientes que no estaban con AA como tratamiento de mantenimiento, ni se incrementó su dosis preprocedimiento, ni se administró pdhC1INH (Grupo I) y resto de casos posibles.

**Tabla XVI:** Comparativa del grado de actividad de la enfermedad durante el último año considerando ambas puntuaciones.

**Tabla XVII:** Análisis de la seguridad de AA en cada POEMO.

**Tabla XVIII:** Análisis de la seguridad de pdhC1INH en cada POEMO.

**Tabla XIX:** Años de experiencia profesional en medicina oral y maxilofacial medidos desde que finalizó el período de docencia MIR.

**Tabla XX:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la infiltración de anestesia local.

**Tabla XXI:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la toma de impresiones.

**Tabla XXII:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de obturaciones.

**Tabla XXIII:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de pulpectomías.

**Tabla XXIV:** Protocolo de Categorización de dificultad de los tratamientos de conductos radiculares.

**Tabla XXV:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la instrumentación de conductos radiculares.

**Tabla XXVI:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la limpieza de boca.

**Tabla XXVII:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de tallados coroneles selectivos para la colocación de prótesis o coronas.

**Tabla XXVIII:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la colocación de coronas.

**Tabla XXIX:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la colocación de prótesis.

**Tabla XXX:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a los diferentes tiempos de la realización de un implante osteointegrado.

**Tabla XXXI:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la colocación de dispositivos ortodónticos a nivel dentario y sellados dentarios.

**Tabla XXXII:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la infiltración de anestesia local troncular a nivel del nervio alveolar inferior o bucal.

**Tabla XXXIII:** Protocolo de categorización de dificultad de las exodoncias.

**Tabla XXXIV:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de exodoncias en los diferentes tipos de dientes.

**Tabla XXXV:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de osteotomía y ostectomía (procedimientos que implican levantamiento de colgajo mucoperióstico).

**Tabla XXXVI:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de procedimientos en los que existe ostectomía u odontosección.

**Tabla XXXVII:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de endodoncia.

**Tabla XXXVIII:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de cirugía periodontal sin elevación de colgajo mucoperióstico.

**Tabla XXXVIX:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la extirpación de épulis y quistes de retención mucosos de glándulas salivares.

**Tabla XL:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de procedimientos que implican intubación oro o nasotraqueal.

**Tabla XLI:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de apicectomías.

**Tabla XLII:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de frenolotomía y frenillectomía (procedimientos sobre frenillos).

**Tabla XLIII:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de drenaje de abscesos de origen odontogénico.

**Tabla XLIV:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de cirugía preprotésica con manipulación ósea.

**Tabla XLV:** Clasificación TNM (UIJCC-1997) de tumores del área maxilofacial.

**Tabla XLVI:** Estadificación de tumores en cirugía oral y maxilofacial.

**Tabla XLVII:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de extirpación de tumores y quistes de origen odontogénico o fisural.

**Tabla XLVIII:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de cirugía protésica sobre partes blandas.

**Tabla XLVIX:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de colocación y toma de autoinjertos óseos a nivel intraoral.

**Tabla L:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de técnicas de elevación del seno maxilar.

**Tabla LI:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de abordaje de Cadwell-Luc.

**Tabla LII:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la extirpación de litiasis a través de abordajes en el suelo de la boca.

**Tabla LIII:** Clasificación de diferentes tipos de fracturas del área odontoestomatológica, maxilofacial y otorrinolaringológica.

**Tabla LIV:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de cirugía traumatológica con afectación o abordaje intraoral.

**Tabla LV:** Clasificación de disecciones de grupos ganglionares cervicales (I).

**Tabla LVI:** Clasificación de disecciones de grupos ganglionares cervicales (II).

**Tabla LVII:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de cirugía oncológica con afectación o abordaje intraoral.

**Tabla LVIII:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización procedimientos que implican osteotomías maxilares o mandibulares.

**Tabla LVIX:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización procedimientos que implican manipulación de la articulación temporo-mandibular.

**Tabla LX:** Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la extirpación de quistes de retención mucosos de localización en senos maxilares y frontales.

**Tabla LXI:** Fenotipo clínico de pacientes con AEH-C1-INH.

**Tabla LXII:** Puntuación de gravedad clínica del AEH-C1-INH.

**Tabla LXIII:** Fármacos utilizados en la profilaxis y tratamiento del ataque agudo de AEH-C1-INH.





### RESUMEN:

*Antecedentes:* El Angioedema Hereditario por déficit de C1 Inhibidor (AEH-C1-INH) tiene importantes implicaciones para los profesionales de la salud bucodental ya que un procedimiento dental puede desencadenar episodios de Angioedema de Vía Aérea Superior (AEVAS) potencialmente mortales.

*Objetivos:* Analizar la eficacia y seguridad de los andrógenos atenuados (AAs) y/o del concentrado plasmático de C1 Inhibidor humano (pdhC1INH) para prevenir el desarrollo de AEVAS tras Procedimientos Odontoestomatológicos, Maxilofaciales y Otorrinolaringológicos (POEMOs) en pacientes con AEH-C1-INH. Desarrollar un algoritmo de Profilaxis a Corto Plazo (PCP) y clasificar los POEMOs en cuanto al riesgo de desarrollo de angioedema (AE) en pacientes con AEH-C1-INH.

*Métodos:* Se revisaron de forma retrospectiva los POEMOs realizados en pacientes adultos con AEH-C1-INH en seguimiento en el Hospital Universitario La Paz. Se recogieron datos demográficos, Profilaxis a Largo Plazo (PLP) del AEH-C1-INH, PCP pre-POEMO, grado de gravedad de la enfermedad y aparición de AEVAS. Se desarrolló una encuesta para clasificar los POEMOs por riesgo de desarrollo de AEVAS, siendo remitida a profesionales relacionados con el tratamiento del AEH-C1-INH y con la salud bucodental y maxilofacial, acotándose a miembros de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial.

*Resultados:* Se practicaron 66 POEMOs (64 de forma ambulatoria, 2 con ingreso hospitalario de 24 horas) en 24 pacientes (14 hombres/10 mujeres). La mayor parte se efectuaron en pacientes con estadio grave (20 POEMOs) o moderado (26 POEMOs) del AEH-C1-INH. Sólo 9 POEMOs se realizaron sin PCP, desarrollándose AEVAS en 3 de estos, ocurriendo en pacientes en estadio asintomático o mínimo. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre desarrollo de AEVAS tras POEMOs y, no recibir PLP con AA (Test exacto de Fisher:  $P=0,034$ ), y no administración de pdhC1INH pre-POEMO (Test exacto de Fisher:  $P=0,044$ ). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre desarrollo de AEVAS y ausencia de PCP pre-POEMO (Test exacto de Fisher:  $P=0,002$ ), y entre desarrollo de AEVAS y estadio leve de gravedad de la enfermedad (Prueba U de Mann Whitney:  $P=0,022$ ), siendo un factor de confusión el recibir AA como PLP. Se recibieron 26 contestaciones válidas sobre la encuesta de riesgo de AEVAS, clasificándose los POEMOs en: riesgo menor, intermedio y mayor de desarrollo de AEVAS. Teniendo en cuenta la revisión sistemática de bibliografía, la disponibilidad de fármacos en España, la clasificación de riesgo de AEVAS y nuestra experiencia clínica se desarrolló un algoritmo de PCP para POEMOs. No se observó ningún efecto secundario derivado de la toma de AA ni de la administración de pdhC1INH (Berinert®) (en términos de seroconversión ni en la aparición de fenómenos trombóticos ni alérgicos).

*Conclusiones:* El aumento de dosis preprocedimiento de AA y/o la administración de pdhC1INH es eficaz y seguro para el manejo ambulatorio de los POEMOs en pacientes con AEH-C1-INH. La PCP con AA y/o pdhC1INH es recomendable antes de la manipulación dental, incluso en pacientes con estadio bajo en la escala de gravedad. Se presenta una propuesta de clasificación de los POEMOs según su riesgo de desencadenamiento de AEVAS y un algoritmo de PCP.

## ABSTRACT:

*Background:* Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (C1-INH-HAE) has important implications for dental health care providers, since dental procedures may trigger life-threatening Upper Airway Edema (UAE) episodes.

*Objectives:* To analyse the efficacy and safety of premedication with attenuated androgens (AAs) and/or plasma-derived human C1 esterase inhibitor concentrate (pdhC1INH) to prevent the development of UAE after Dental-Oral, Maxillofacial and Otorhinolaryngological Procedures (DOMFOPs) in patients with C1-INH-HAE. To develop an algorithm for Short-Term Prophylaxis (STP) and to classify the DOMFOPs according to the risk of UAE development in patients with C1-INH-HAE.

*Methods:* All DOMFOPs performed in adults patients with C1-INH-HAE who were followed up at La Paz University Hospital were reviewed. Demographic data, Long-Term Prophylaxis (LTP) for C1-INH-HAE, pre-DOMFOPs STP, disease severity and occurrence of UAE were recorded. A survey developed to classify the DOMFOPs according to the risk of UAE development was sent to professionals related to the management of C1-INH-HAE and to the oral health and maxillofacial providers, being limited to members of the Spanish Society of Oral Surgery and Maxillofacial.

*Results:* Sixty-six DOMFOPs (64 ambulatory, 2 with 24 hours inpatient hospital stays) were performed in 24 patients (14 male/10 female). Most procedures were performed in patients with severe C1-INH-HAE (20 DOMFOPs) or moderate C1-INH-HAE (26 DOMFOPs). Only 9 DOMFOPs were performed without STP, developing UAE in 3 of them, in patients with asymptomatic or minimal C1-INH-HAE condition. A statistically significant association was found between the development of UAE after DOMFOPs and no LTP with AA ( $P=.034$ , Fisher exact test); and no administration of pre-DOMFOPs pdhC1INH ( $P=.044$ , Fisher exact test). A statistically significant association was found between development of UAE and absence of LTP pre-DOMFOPs ( $P=.002$ , Fisher exact test), and development of UAE and mild disease severity state ( $P=.022$ , U Mann Whitney test), remains a confounding factor to receive AA as LTP. According to the bibliographic systematic review, the availability of drugs in Spain, the UAE risk DOMFOP classification and our clinical experience, we developed the algorithm of STP for DOMFOPs. No adverse events were observed derived from treatment with AAs and the administration of pdhC1INH (Berinert®) (in terms of seroconversion and not appearance of thrombotic and allergic phenomena).

*Conclusions:* Increased doses of AA and/or administration of pdhC1INH preprocedure are effective and safe for the ambulatory management of DOMFOPs in patients with C1-INH-HAE.

STP with AAs and/or pdhC1INH is advisable before the dental manipulation, even in patients with low disease severity. We present a proposal for the classification of DOMFOPs according to the risk of triggering UAE and an algorithm for STP.

### **PALABRAS CLAVE:**

Angioedema hereditario. Inhibidor de la C1 Esterasa. Edema de vía respiratoria superior. Procedimientos odonto-estomatológicos. Cirugía dental. Concentrado plasmático de C1 inhibidor humano. Bradicinina. Andrógenos atenuados. C1-inhibidor. Tratamiento. Algoritmo. Profilaxis a corto plazo.

### **KEY WORDS:**

Hereditary angioedema. C1 esterase inhibitor. Upper airway edema. Dental-oral procedures. Dental surgery. Plasma-derived human C1 inhibitor concentrate. Bradykinin. Attenuated androgens. C1-inhibitor. Treatment. Algorithm. Short-term prophylaxis.



## ÍNDICE:

AGRADECIMIENTOS:.....	X
ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS:.....	XIII
LISTADO DE FIGURAS:.....	XX
LISTADO DE TABLAS:.....	XXII
RESUMEN:.....	XXVII
ABSTRACT:.....	XXIX
PALABRAS CLAVE:.....	XXXI
KEY WORDS:.....	XXXI
ÍNDICE:.....	XXXIII
(I) Introducción: Estado actual del tema .....	- 1 -
1-) Diferenciación entre Angioedema Histaminérgico y Bradicininérgico .....	- 3 -
2-) Bradicina como mediador final común del Angioedema “Bradicininérgico”: .....	- 4 -
3-) Clasificación del Angioedema mediado por Bradicina:.....	- 7 -
4-) Deficiencia del Inhibidor de la C1 Esterasa: .....	- 11 -
5-) ¿Qué es el Sistema del Complemento? .....	- 12 -
5.1-) Descripción de los diferentes factores del sistema del complemento .....	- 13 -
6-) Epidemiología del angioedema hereditario por deficiencia del Inhibidor de la C1 Esterasa (C1 Inhibidor) funcionalmente activo.....	- 19 -
7-) Flujo de la información genética: del gen <i>C1NH</i> a la molécula de C1 Inhibidor.....	- 19 -
8-) Diagnóstico del Angioedema mediado por Bradicina.....	- 20 -
9-) Diagnóstico del Angioedema de Vías Aéreas Superiores .....	- 26 -
9.1-) Manifestaciones clínicas y localización del Angioedema de Vías Aéreas Superiores .....	- 26 -
9.2-) Curso clínico evolutivo del ataque de Angioedema de Vías Aéreas Superiores ...	- 27 -
9.3-) Inicio y frecuencia de los síntomas del ataque del Angioedema de Vías Aéreas Superiores .....	- 31 -
9.4-) Exploración física durante el ataque de Angioedema de Vías Aéreas Superiores.-	- 31 -
9.5-) Diagnóstico diferencial del ataque de Angioedema de Vías Aéreas Superiores....	- 32 -
10-) Manejo terapéutico del ataque de Angioedema de Vías Aéreas Superiores .....	- 33 -
11-) Tratamiento del Angioedema Hereditario.....	- 35 -
11.1-) Profilaxis a largo plazo (tratamiento de mantenimiento).....	- 37 -
11.2-) Profilaxis a corto plazo (pre-procedimiento) .....	- 39 -
11.3-) Manejo del ataque agudo de angioedema .....	- 39 -

12-) Nuevas opciones terapéuticas: fármacos en desarrollo para el tratamiento del Angioedema mediado por Bradicininina .....	52 -
12.1-) CSL830 - pdhC1INH (Berinert®) por vía subcutánea .....	52 -
12.2-) nfC1INH (Cinryze®) combinado con rHuPH20 por vía subcutánea.....	53 -
12.3-) BCX4161 – Inhibidor de la calicreína plasmática por vía oral.....	54 -
12.4-) DX2930 – Inhibidor de la calicreína plasmática por vía subcutánea.....	54 -
12.5-) Anticuerpos neutralizantes anti-Factor XIIa .....	54 -
(II) Objetivos.....	56 -
(III) Métodos .....	59 -
1-) Análisis de la seguridad de la premedicación con andrógenos atenuados y/o concentrado plasmático de C1 Inhibidor en Procedimientos Odontoestomatológicos, Maxilofaciales y Otorrinolaringológicos.....	61 -
1.1-) Diseño del estudio:.....	61 -
1.2-) Criterios de inclusión: .....	61 -
1.3-) Criterios de exclusión: .....	61 -
1.4-) Estrategia de búsqueda de la información: .....	65 -
1.5-) Hoja de recogida de datos .....	65 -
1.6-) Análisis estadístico .....	65 -
1.7-) Pruebas paramétricas y no paramétricas utilizadas en el análisis estadístico: .....	72 -
2-) Análisis del riesgo de desarrollo de Angioedema de Vías Aéreas Superiores según el tipo de Procedimiento Odontoestomatológico, Maxilofacial y Otorrinolaringológico.....	72 -
2.1-) Aspectos éticos y legales en la investigación utilizando la técnica de la encuesta -	72 -
2.2-) Planificación de la investigación utilizando la técnica de la encuesta .....	73 -
3.2-) Elaboración de un algoritmo de Profilaxis a Corto Plazo en Procedimientos Odontoestomatológicos, Maxilofaciales y Otorrinolaringológicos .....	79 -
(IV) Resultados .....	81 -
1-) Análisis de la seguridad de la premedicación con andrógenos atenuados y/o concentrado plasmático de C1 Inhibidor en Procedimientos Odontoestomatológicos, Maxilofaciales y Otorrinolaringológicos.....	83 -
1.1-) Análisis estadístico de la serie de procedimientos .....	83 -
1.2-) Análisis del cálculo de forma retrospectiva del grado de actividad del Angioedema Hereditario por Déficit del Inhibidor de la C1 Esterasa (C1-INH) en cada paciente previo a cada Procedimiento Odontoestomatológico, Maxilofacial y Otorrinolaringológico realizado. ....	95 -



1.3-) Análisis de la seguridad de la premedicación con andrógenos atenuados y/o concentrado plasmático de C1 Inhibidor.....	- 97 -
2-) Análisis de los resultados de las encuestas recibidas en el portal de internet para estratificar el riesgo quirúrgico de desencadenamiento de ataques de angioedema de localización faringo-laríngea según el Procedimiento Odontoestomatológico, Maxilofacial y Otorrinolaringológico realizado.....	- 104 -
3-) Análisis del riesgo quirúrgico de desencadenamiento de ataques de angioedema de localización faringo-laríngea según el tipo de Procedimiento Odontoestomatológico, Maxilofacial y Otorrinolaringológico realizado con vistas a la elaboración de un algoritmo de profilaxis a corto plazo. ....	- 106 -
3.1-) Consideraciones previas y necesarias anatómicas de los dientes.....	- 106 -
3.2-) Procedimientos diagnósticos radiológicos y la importancia de los Medios de Contraste Radiológico yodados (MCR): .....	- 107 -
3.3-) Procedimientos terapéuticos: procedimientos médico-quirúrgicos de riesgo bajo en pacientes con angioedema hereditario por deficiencia de C1 Inhibidor .....	- 108 -
3.4-) Procedimientos terapéuticos: procedimientos de riesgo intermedio en pacientes con angioedema hereditario por deficiencia de C1 Inhibidor. ....	- 127 -
3.5-) Procedimientos terapéuticos: procedimientos quirúrgicos de riesgo máximo (alto o elevado) en pacientes con angioedema hereditario por deficiencia de C1 Inhibidor. ...	- 140 -
4-) Elaboración de un algoritmo de profilaxis a corto plazo en base al riesgo quirúrgico de desencadenamiento de ataques de angioedema de localización faringo-laríngea según el tipo de Procedimiento Odontoestomatológico, Maxilofacial y Otorrinolaringológico realizado .....	- 173 -
(V) Discusión .....	- 176 -
1-) Análisis de la eficacia y seguridad de la premedicación con andrógenos atenuados y/o concentrado plasmático de C1 Inhibidor en Procedimientos Odontoestomatológicos, Maxilofaciales y Otorrinolaringológicos .....	- 178 -
1.1-) Metodología utilizada en el estudio .....	- 178 -
1.2-) Clasificación de la gravedad o grado de actividad de la enfermedad .....	- 180 -
1.3-) Análisis de la eficacia de la profilaxis a corto plazo con andrógenos atenuados y/o concentrado plasmático de C1 Inhibidor humano .....	- 185 -
1.4-) Análisis de la seguridad de la profilaxis a corto plazo con andrógenos atenuados y/o concentrado plasmático de C1 Inhibidor humano .....	- 193 -
1.5-) Limitaciones del estudio .....	- 195 -

2-) Análisis del riesgo quirúrgico de desencadenamiento de ataques de angioedema de localización faringo-laríngea según el tipo de Procedimiento Odontoestomatológico, Maxilofacial y Otorrinolaringológico realizado con vistas a la elaboración de un algoritmo terapéutico.....	196 -
2.1-) Elaboración de algoritmos diagnostico-terapéuticos de Procedimientos Odontoestomatológicos, Maxilofaciales y Otorrinolaringológicos según el riesgo quirúrgico de desencadenamiento de ataques de angioedema mediado por bradicinina .....	197 -
2.2-) Limitaciones del estudio .....	211 -
(VI) Conclusiones .....	213 -
(VII) Referencias bibliográficas .....	216 -
(VIII) Comunicaciones, artículos y capítulos derivados de la tesis doctoral .....	253 -
(IX) Anexos.....	387 -
(IX.a) Anexo I: Documentos de aprobación de Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) .....	388 -
(IX.b) Anexo II: Hoja de recogida de datos .....	392 -
(IX.c) Anexo III: Métodos: encuesta on line de riesgo quirúrgico de procedimientos .....	401 -





# **(I) Introducci3n: estado actual del tema**





## 1-) Diferenciación entre Angioedema Histaminérgico y Bradicininérgico

El término “angioedema” (AE) se define como la hinchazón localizada o transitoria subcutánea y/o submucosa (pudiendo afectar a los tractos gastrointestinal, respiratorio o genitourinario)<sup>(1)</sup>. Se produce cuando existe vasodilatación con el consiguiente aumento de la permeabilidad capilar y extravasación de líquidos al espacio intersticial<sup>(1)</sup>. Se han descrito una gran variedad de mediadores de la inflamación que pueden conllevar a este proceso, tales como la histamina, las prostaglandinas, los leucotrienos y la bradicinina. Por el contrario, la urticaria se caracteriza por ser una erupción eritematosa, papulosa o habonosa (de forma característica, un habón tiende a desaparecer en varias horas y no deja ninguna lesión residual), pruriginosa que responde al tratamiento con antihistamínicos. Cabe señalar que algunas formas de AE (particularmente en el ocasionado por degranulación mastocitaria) pueden acompañarse de urticaria<sup>(2)</sup>. La expresión clínica de las lesiones de urticaria son principalmente una consecuencia de la inflamación y el edema de la dermis superior. En el AE las lesiones se localizan en la dermis profunda y pueden afectar al tejido subcutáneo cuando tiene localización cutánea.

Los dos tipos de AE más diferenciados son el angioedema histaminérgico (AE-H) y el angioedema bradicinérgico (AE-BK). En la Tabla I se detallan las principales diferencias entre ambos tipos de AE.

	AE-H	AE-BK
Inicio	rápido	más lento
Coloración	eritematoso	blanco pálido
Prurito	sí	no
Asociación a urticaria	comúnmente asociado a urticaria y a veces, a anafilaxia	sin urticaria, en alguna ocasión asociado a eritema marginatum
Respuesta a antihistamínicos, glucocorticoesteroides y/o adrenalina	sí	no
Respuesta a pdhC1INH y/o acetato de icatibant	no	sí

Tabla I: Diferencias entre AE-H y AE-BK<sup>(3)</sup>.

En el AE-H, la degranulación de los mastocitos tiene como resultado la liberación de histamina y otros mediadores proinflamatorios, que actúan incrementando la permeabilidad vascular conducente a la urticaria y/o AE. Por el contrario, en el AE-BK, la interacción de la BK con su receptor B2 Receptor B2 (bradykinin receptor B2, conocido como BDKRB2, B2R, BK2,

BK-2, BKR2 y BRB2) en el endotelio vascular produce vasodilatación, aumentos de la permeabilidad vascular y extravasación de fluidos, lo que resulta en un “ataque agudo de AE”. Este tipo de AE no implica degranulación mastocitaria, no respondiendo al tratamiento con antihistamínicos, glucocorticoesteroides ni adrenalina.

## **2-) Bradicinina como mediador final común del Angioedema “Bradicininérgico”:**

La BK es un nonapéptido lineal (con secuencia Arg1-Pro2-Pro3-Gly4-Phe5-Ser6-Pro7-Phe8-Arg9) producido endógenamente en humanos y otros mamíferos como resultado de la actividad proteolítica de las calicreínas sobre los cininógenos.

Las calicreínas pertenecen a las serinproteasas que se dividen en dos grupos: tisulares y plasmática. Dentro de las calicreínas tisulares (familia de 15 proteínas) se encuentran la calicreína verdadera (hk1) y el antígeno prostático específico (PSA o hk3). La calicreína plasmática participa en los procesos que inician la coagulación especialmente durante la fase de activación por contacto a superficies cargadas negativamente. Las calicreínas plasmática y tisular hk1 liberan péptidos vasoactivos conocidos como cininas, implicados en procesos biológicos como relajación del músculo liso vascular (hipotensión), incremento de la permeabilidad vascular, contracción de la musculatura lisa del árbol broncopulmonar y dolor. Esta familia peptídica produce la liberación de BK por acción de calicreína plasmática sobre el cininógeno de alto peso molecular (HMWK por sus siglas en inglés: High Molecular Weight Kininogen); además de la liberación de Lis-Bradicinina (Lis-BK) por acción de calicreína tisular hk1 sobre el cininógeno de bajo peso molecular (LMWK por sus siglas en inglés: Low Molecular Weight Kininogen)<sup>(4-6)</sup>. Una vez producidas, las cininas, como ya se ha mencionado con anterioridad, son rápidamente metabolizadas por metalopeptidasas: Endopeptidasa Neutral (NEP por sus siglas en inglés: Neutral EndoPeptidase), Enzima Convertidor de Angiotensina (ECA), DiPeptidil Peptidasa IV (DPP-IV), AminoPeptidasa Plasmática (APP), Carboxipeptidasas (CP) (carboxipeptidasa N: CPN, carboxipeptidasa M: CPM) y Enzima Convertidora de Endotelina 1 (ECE 1). Dendorfer et al<sup>(7)</sup> describieron las vías metabólicas de degradación de la BK en modelos murinos. En plasma humano, la BK es clivada en los enlaces Pro7-Phe8 y Phe8-Arg9 por la acción de las dos mayores cininasas: ECA y CPN<sup>(8)</sup>. Así, en los años 1960, se describió que la Carboxipeptidasa A clivaba el enlace Pro7-Phe8<sup>(9)</sup>, mientras que la Carboxipeptidasa B clivaba el enlace Phe8-Arg9<sup>(9)</sup>. De forma general, podría decirse que las carboxipeptidasas remueven la Arg9 (extremo carboxi terminal) de la molécula de cinina. Aunque la NEP juega un papel importante en el riñón y epitelio, a diferencia de la ECA, apenas ejerce su acción en plasma. APP cliva la BK en el enlace Arg1-Pro2<sup>(10)</sup>. NEP y ECA clivan la



BK en el enlace Pro7-Phe8 (liberando el dipéptido Phe8-Arg9)<sup>(11)</sup>; NEP adicionalmente cliva el enlace Gly4-Phe5; y ECA el enlace Phe5-Ser6<sup>(11)</sup>. Una representación esquemática de las diferentes vías metabólicas de la BK puede observarse en la Figura 1.

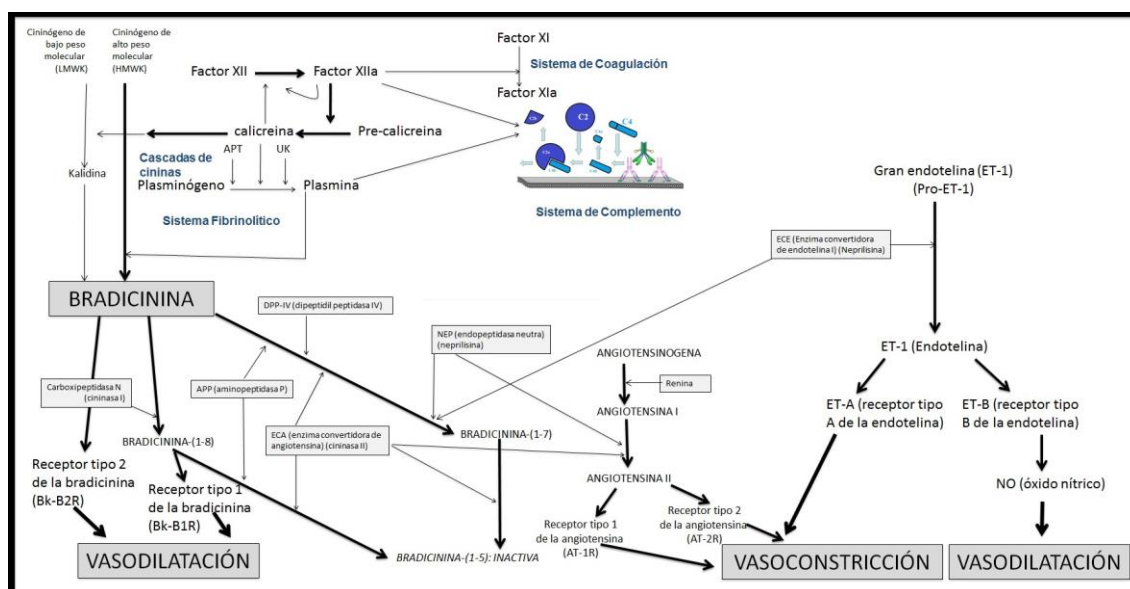


Figura 1: Bradicinina como mediador final común del AE-BK.

Gu et al<sup>(12)</sup> plantea un estudio de variantes genéticas en 11 genes del sistema de las cininas intentando mostrar la asociación de la dieta con sal con la hipertensión arterial que viene a recordar algunas de las vías metabólicas de degradación de la BK. Dichos genes son: gen *BKR1*, gen *BKR2*, gen *CPM*, gen *CPN1* (gen 1 polipéptido de carboxipeptidasa N), gen *CPN2* (gen 2 polipéptido de carboxipeptidasa N), gen *ECE1*, gen *KLK1* (gen 1 de caliceína), gen *KLKB1* (gen 1 de la caliceína plasmática B o Factor Fletcher), gen *KNG1* (gen 1 del cininógeno), gen *MME* (gen de metaloendopeptidasa de membrana), gen del inhibidor de la serpinpeptidasa (alfa-1-antiproteinas, antitripsina) y gen *SERPINA4* (gen de la serpin 4).

Los efectos biológicos producidos por las cininas implican la activación de receptores específicos localizados en la superficie de la célula diana. Se conocen como mínimo dos receptores diferentes de cininas<sup>(13,14)</sup>: el Receptor B1 de la BK (bradykinin receptor B1, conocido como BDKRB1, B1R, BKR1, B1BKR, BKB1R y BRADYB1)<sup>(15)</sup> que está codificado en la región 14q32.1-q32.2; y el BKR2<sup>(16)</sup> que está codificado en la región 14q32.1-q32.2. BKR1 se une a la terminación carboxi de Phe8, por lo que es activado por des-[Arg9]-bradicinina (DBK) y Lis-des-[Arg9]-bradicinina (Lis-des-[Arg9]-BK), originados por la acción de CP sobre BK y Lis-BK respectivamente<sup>(4)</sup>. BKR1 se expresa en bajas cantidades en condiciones fisiológicas en el músculo liso normal de los vasos sanguíneos siendo regulado en

forma aditiva por la inflamación<sup>(13,17)</sup>. Durante situaciones de estrés (traumatismo, presión tisular o inflamación con aumento de  $IL1\beta$ <sup>(18)</sup> o  $TNF\alpha$ <sup>(19)</sup> pueden predominar los efectos en BKR1. Por el contrario, BKR2 se une de forma selectiva a la BK y la calidina mediando la mayor parte de sus efectos en ausencia de inflamación. Se han desarrollado antagonistas para ambos tipos de receptores como des-[Arg9]-Leu8-bradicinina para el BKR1 y HOE140 (acetato de icatibant) para el BKR2<sup>(20)</sup>. En resumen, la mayoría de los efectos biológicos producidos por cininas son mediados por el BKR2 y bajo condiciones de inflamación o daño tisular existe una inducción del BKR1<sup>(21)</sup>.

Ambos receptores (BKR1, BKR2) pertenecen a la superfamilia de receptores que poseen 7 dominios transmembrana acoplados a proteínas G, difiriendo tanto en estructura primaria, regulación de su expresión y distribución tisular<sup>(15,22)</sup>. Se han encontrado dos tipos de Proteínas G acopladas a receptores que se unen a la BK mediando su respuesta en condiciones fisiopatológicas. A modo de resumen existen proteínas G estimuladoras (Gs y Gq) y proteínas G inhibitorias (Gi). Gs unida al guanósín trifosfato (GTP) activa a la adenilato ciclase aumentando la cantidad de adenosin-monofosfato cíclico (AMPc) en el interior celular. Gi unida a GTP inactiva a la adenilato ciclase disminuyendo indirectamente la cantidad de AMPc intracelular. Gq unida a GTP activa a la fosfolipasa C (PLC) aumentando la cantidad de diacilglicerol (DAG), inositol trifosfato ( $IP_3$ ) cargado negativamente ( $IP_3^-$ ) y  $Ca^{++}$  intracelular. Las vías de transducción estimuladas por las cininas han sido ampliamente investigadas en células endoteliales, en las cuales BKR1 interactúa con proteínas Gq y Gi, utilizando las mismas vías de señalización que el BKR2.

El BKR2 se acopla a proteínas G y activa a las fosfolipasas  $A_2$  y C. El aumento de la fosfolipasa C (PLC) inducida por cinina hace que actúe sobre su sustrato específico, el fosfatidilinositol bifosfato (PIP<sub>2</sub>), al que hidroliza generando dos metabolitos; el inositol trifosfato ( $IP_3$ ) y el diacilglicerol (DAG). El  $IP_3$  se une a un receptor específico ( $IP_3R$ ) en el retículo endoplásmico facilitando la liberación de  $Ca^{++}$  intracelular. El  $IP_3$ , posiblemente en conjunción con su metabolito, el inositol tetrafosfato ( $IP_4$ ), puede regular los canales de calcio de la membrana plasmática permitiendo la entrada de calcio extracelular al interior celular<sup>(23)</sup>. El otro metabolito de la hidrólisis del PIP<sub>2</sub>, el DAG, es el responsable de la activación de la Protein-cinasa C (PKC)<sup>(24,25)</sup>. La PKC está formada por una cadena polipeptídica con dos dominios funcionales: a) dominio hidrofóbico de unión a la membrana celular, y b) dominio hidrófilo que es el que posee función catalítica. La PKC en condiciones de reposo celular se encuentra de forma inactiva en el citosol, pero una vez estimulada por el DAG junto con los iones  $Ca^{++}$  se transloca a la membrana celular ejerciendo su función de cinasa de proteínas en aminoácidos serina y treonina. Se ha demostrado que la BK activa a la PKC dependiente de

Ca<sup>++</sup> y a la que no depende de este ión, así como a las isoformas atípicas<sup>(26)</sup>. La estimulación de la fosfolipasa A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) libera ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana<sup>(27)</sup> que puede ser rnetabolizado en la forma de potentes mediadores inflamatorios.

Además, BKR2 promueve transitoriamente la fosforilación de tirosina de tirosin-cinasas (tales como la MAP-cinasa “mitogen-activated protein kinase”), así como la activación de la vía JAK/STAT. BKR2 activado interactúa directamente con la óxido nítrico sintasa (NOS) que resulta en óxido nítrico (NO)<sup>(28)</sup>.

### 3-) Clasificación del Angioedema mediado por Bradicinina:

El Angioedema mediado por BK comprende varias entidades (Tabla II). En los últimos años se ha producido un aumento espectacular en el conocimiento sobre esta entidad de tal forma que se ha implicado el papel de la Bradicinina (BK) como el “mediador final común”.

Dentro del Comité de Inmunología de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) se creó en 2007 el Grupo Español de Estudio del Angioedema por déficit de C1 inhibidor; pero tal es el avance en el conocimiento de la fisiopatología de los diferentes tipos de angioedema bradicinérgicos, que su denominación cambió rápidamente a “Grupo Español para el estudio del Angioedema mediado por Bradicinina” (GEAB).

Angioedema (AE) mediado por Bradicinina (BK)	Con déficit comprobado de la proteína C1 Inhibidor	Hereditario (AEH-C1-INH)	Tipo I (AEH-C1-INH tipo I)
			Tipo II (AEH-C1-INH tipo II)
		Adquirido (AEA-C1-INH)	
	Sin déficit comprobado de la proteína C1 Inhibidor	Hereditario (relacionado con estrógenos) (AEH tipo III)	Con mutación conocida del gen <i>F12</i> (AEH-FXII)
			Sin mutación conocida del gen <i>F12</i> (AEH-D: AEH desconocido)
		Adquirido asociado a Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (iECA) (AEA-iECA)	

Tabla II: Clasificación de los diferentes tipos de Angioedema mediado por Bradicinina (modificado del Consenso del GEAB)<sup>(29)</sup>.

El AE-BK se clasifica fundamentalmente en dos subtipos según que exista o no déficit funcional del inhibidor de la C1 esterasa (fracción 1 del complemento), más conocido por C1-

inhibidor (C1-INH) (Tabla I). Otra forma frecuente de clasificar el AE-BK es en angioedema hereditario (AEH) y angioedema adquirido (AEA).

Existen dos formas de angioedema con deficiencia del C1-INH, una forma hereditaria (AEH-C1-INH) y otra forma adquirida (AEA-C1-INH), que se describirán en más detalle en otros apartados.

Entre las formas de angioedema sin déficit de C1-INH funcionalmente activo, se encuentran el angioedema hereditario con C1-INH normal (AEH-nC1-INH), con/sin mutación en el gen *F12* que codifica el Factor XII de la coagulación (AEH-FXII / AEH-D), o el angioedema adquirido asociado a drogas inhibitoras de las vías metabólicas de la BK (iECA).

Otros fármacos que inhiben el catabolismo de la BK han sido implicados en el desarrollo de AE. Entre ellos están inhibidores de la DPP-IV, inhibidores de la aminopeptidasa P (APP), inhibidores de endopeptidasa neutral (NEP) y otros<sup>(30)</sup>.

Conforme se ha ido avanzando en los conocimientos bioquímico-moleculares se ha ido conociendo los diferentes mecanismos fisiopatológicos de los distintos tipos de angioedema. Sirva como ejemplo, que desde el término inicial “AEH tipo III o desencadenado por estrógenos” se evolucionó hasta el término AEH-FXII por la descripción en algunos de estos pacientes de mutaciones en el gen *F12* de la coagulación<sup>(31)</sup>.

Otro ejemplo sería el reconocimiento de los antihipertensivos pertenecientes al grupo de los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (iECA) como productores de AE por un aumento de BK, secundario a la inhibición de su catabolismo.

Todo ello ha hecho que se sucedan las clasificaciones a lo largo del tiempo por diferentes grupos.

En aras de consensuar una denominación común a todos los tipos de AE “sin pápulas” descritos hasta el momento, el Grupo de Trabajo Internacional de AEH, bajo el patrocinio de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) propuso la clasificación del angioedema sin pápulas según se observa en la Figura 2<sup>(32)</sup>, identificándose cuatro tipos de AEA y tres tipos de AEH).

No obstante, dicha clasificación posee algunas limitaciones como es el caso de la no inclusión del AE producido por los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE), que frecuentemente se presenta sin urticaria asociada<sup>(33)</sup>.

Los AINE juegan un importante papel en la denominada Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina (EREA) (del inglés: *Aspirin-exacerbated respiratory disease* – AERD). Sinónimos ampliamente utilizados de dicha entidad son<sup>(34)</sup>: Síndrome de la tríada ASA, triada de Widal o de Samter, Intolerancia a AINE (antiinflamatorio no

esteroideo)/Aspirina; Idiosincrasia a AINE/aspirina; Asma con intolerancia a aspirina; Asma inducida por aspirina o Sensibilidad/hipersensibilidad a aspirina.

Estos fármacos actúan inhibiendo la enzima Ciclooxygenasa en las vías de metabolización del ácido araquidónico cuya representación esquemática se resume en las Figuras 3 y 4.

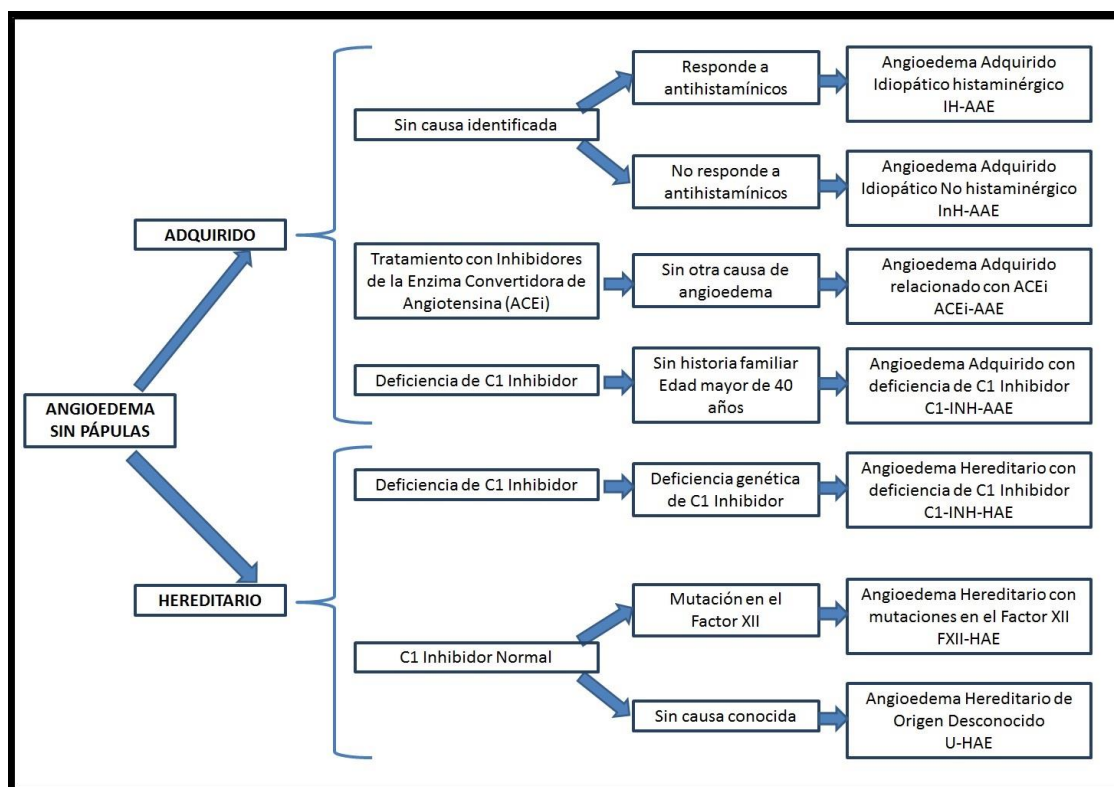


Figura 2: Clasificación de angioedema sin pápulas<sup>(32)</sup>.

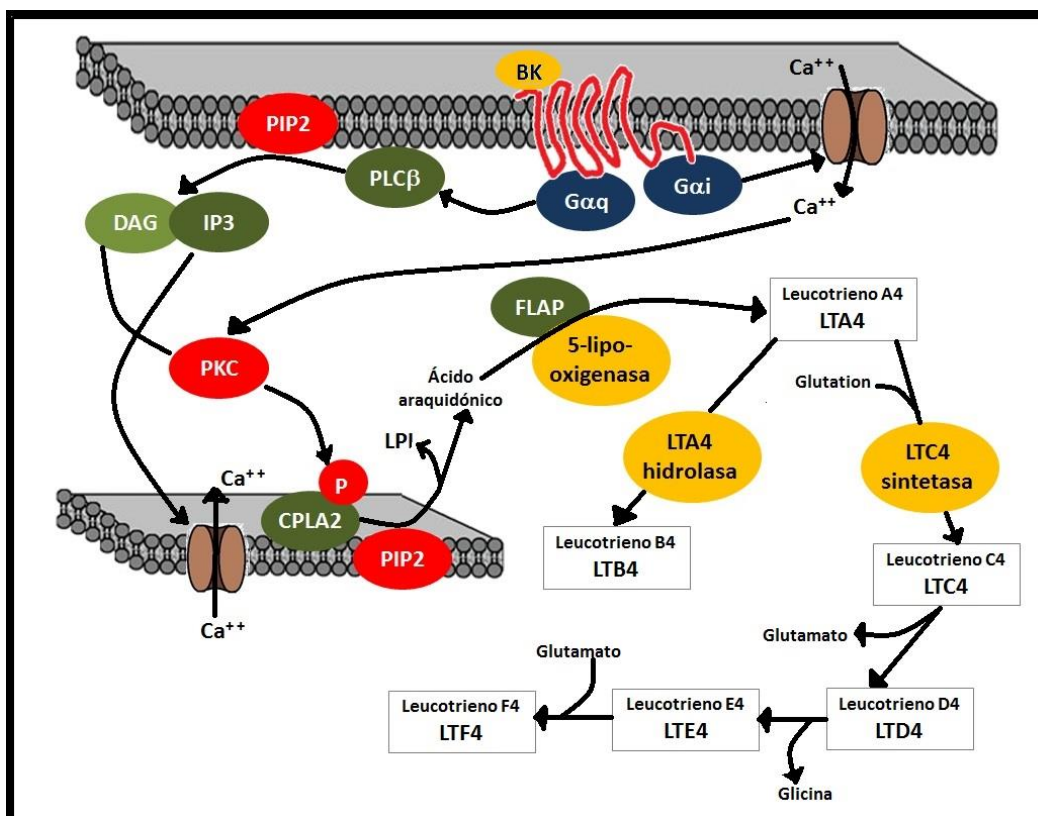


Figura 3: Mecanismo de generación de Leucotrienos.

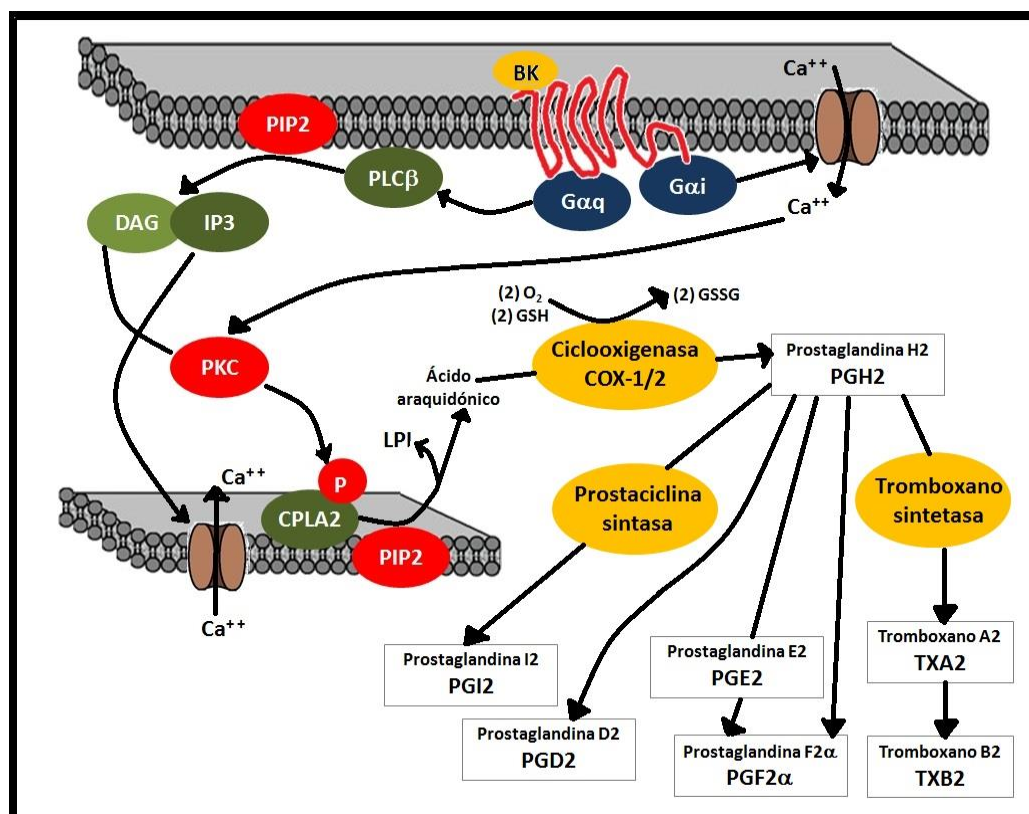


Figura 4: Mecanismo de generación de Prostaglandinas y Tromboxanos.



#### 4-) Deficiencia del Inhibidor de la C1 Esterasa:

El Inhibidor de la C1 Esterasa (C1-INH) es una glicoproteína de única cadena polipeptídica de 478 aminoácidos, que modula la activación de varias vías, incluidas las del complemento, coagulación, fibrinólisis y cininas. Perteneciente a la superfamilia de inhibidores de proteasas denominadas serpinas, es sintetizada principalmente en hepatocitos, aunque también puede ser sintetizado en los monocitos sanguíneos, en fibroblastos de la piel y en las células del endotelio umbilical<sup>(30)</sup>.

Clásicamente se diferencian dos tipos de AE por déficit de C1-INH: una forma hereditaria (AEH-C1-INH) y otra adquirida (AEA-C1-INH). La deficiencia de C1-INH funcionalmente activo puede ser hereditaria o adquirida. La forma hereditaria es una inmunodeficiencia primaria<sup>(35)</sup> y se trata del defecto genético más frecuente del sistema del complemento<sup>(36)</sup>.

- 1) **Angioedema hereditario (AEH-C1-INH):** Se han descrito dos variantes fenotípicas<sup>(37,38)</sup>. El *tipo I* (AEH-I) es la más frecuente (85%), se caracteriza por tener una disminución cuantitativa del C1-INH, que se traduce en una disminución de su actividad funcional; el *tipo II* (AEH-II) (15%), en la que se encuentran niveles normales o elevados del C1-INH disfuncional. En ambos casos, el defecto se transmite de forma autosómica dominante, aunque con diferentes alteraciones genéticas. Recientemente, se ha descrito una variante hereditaria de angioedema, estrógeno-dependiente, en la que tanto los niveles como la función del C1-INH son normales y que se ha denominado *tipo III*<sup>(39,40)</sup>.
- 2) **Angioedema adquirido (AEA-C1-INH):** Se caracteriza bioquímicamente por bajas concentraciones y/o función del C1-INH y ausencia de evidencia de herencia. Se asocia principalmente con enfermedades linfoproliferativas de la estirpe celular B y, ocasionalmente, con enfermedades autoinmunitarias, neoplásicas o infecciosas<sup>(41)</sup>. Inicialmente, se clasificaron en dos tipos: en el tipo I, la mayoría de los pacientes presentaba asociada una enfermedad maligna de la línea celular B; en el tipo II, existían autoanticuerpos frente al C1-INH que interfieren con su actividad funcional<sup>(42)</sup>. La producción de C1-INH es normal o levemente aumentada. En muchos pacientes con el tipo I, la paraproteinemia o componente M se comporta realmente como un auto-anticuerpo anti-C1-INH, por lo que algunos autores como Cicardi sugieren que la distinción entre tipo I y II podría ser artificial<sup>(43)</sup>.

El AEH-C1-INH y el AEA-C1-INH se caracterizan por episodios de AE recurrentes, circunscritos, no pruriginosos, de localización submucosa o subcutánea en la piel y el tracto

respiratorio, gastrointestinal o genitourinario. Los ataques de AE pueden ser provocados por estrógenos, traumatismos, infecciones o estrés<sup>(44)</sup>.

El subtipo adquirido se caracteriza por niveles bajos de C1-INH ya sea antigénico y/o funcional, asociándose en la mayoría de casos con enfermedades linfoproliferativas de la línea celular B.

Los microtraumatismos pueden precipitar la aparición de ataques agudos de AE, y por esta razón, cualquier Procedimiento OdontoEstomatológico, Maxilofacial y Otorrinolaringológico (POEMO) conllevan un alto riesgo de desencadenarlos, y como consecuencia de su localización corporal, un incremento del riesgo de muerte por asfixia<sup>(45)</sup>.

En el pasado, sin un tratamiento adecuado, la mortalidad global después de cirugía dental era del 30-40%<sup>(46)</sup>. Un gran número de procedimientos odontoestomatológicos se han llevado a cabo incluso antes de ser diagnosticados los pacientes. La disponibilidad de concentrado plasmático derivado de humano de C1 Inhibidor humano (pdhC1INH) y un mayor conocimiento del manejo en la profilaxis preprocedimiento, ha hecho que los episodios de AngioEdema de Vías Aéreas Superiores (AEVAS) y muerte por asfixia se redujeran (como ha sido notificado en los últimos años)<sup>(46)</sup>. Los profesionales de la salud oral, a menudo no conocen el manejo de la deficiencia de C1-INH.

## **5-) ¿Qué es el Sistema del Complemento?**

El “Sistema del Complemento” constituye uno de los sistemas efectores del sistema inmunológico frente a microorganismos y células tumorales; formado por un “sistema” de cerca de 30 moléculas, parte de los factores del complemento potencian la “inflamación” y la “fagocitosis”, produciendo la lisis de células y microorganismos<sup>(30)</sup>. La activación secuencial a través de la generación de enzimas complejas a partir de zimógenos inactivos, produce una cascada en la que una enzima de un capaz genera un gran número de moléculas activas del paso posterior. Es de esperar una regulación muy estricta de los procesos de activación de los sucesivos pasos para restringirla a los focos donde se inició impidiendo de esta forma el daño tisular que se podría generar<sup>(47,48)</sup>. Al conjunto de moléculas, tanto las implicadas en la activación como a las reguladoras (discriminándolas de esta forma en “activadores” – aquel que es capaz de eludir los sistemas de control- y “no activadores”) se le denomina “Sistema de Complemento”. Tanto la necesidad de “amplificación” como la “reguladora” que efectúa un control estricto, dan idea de la complejidad de este “Sistema de Complemento”.



## 5.1-) Descripción de los diferentes factores del sistema del complemento

### 5.1.1-) Vía alternativa del sistema del complemento

Comenzaremos por esta vía ya que aunque es denominada como “alternativa”, es filogenéticamente más antigua que la “vía clásica”. No necesita de la presencia de Ac para su activación constituyendo una defensa importante en los estadios iniciales de la infección, cuando aún no hay sintetizadas cantidades importantes de Ac. De forma continua “en estado de reposo” funciona a un bajo nivel, amplificándose en presencia de determinados factores. Así podemos diferenciar en<sup>(30)</sup>:

#### a) Vía alternativa “en reposo”, “al ralenti” o “marcapasos”.

- a) En condiciones normales plasmáticas (ausencia de infección), el enlace tioéster interno de la fracción C3 se hidroliza espontáneamente en baja proporción con una molécula de agua ( $H_2O$ ) formando el complejo  $C3(H_2O)$ , denominado también como “C3i” (activación “tick-over” o “al ralenti”).
- b)  $C3(H_2O)$  o “C3i” se une al factor B formando el complejo  $C3(H_2O)B$ , denominado también como “C3iB”. El factor B es el equivalente al factor C2 de la vía clásica que más adelante detallaremos.
- c) El factor D actúa sobre el complejo  $C3(H_2O)B$ , rompiendo la fracción B y generando los subproductos B1 y C3iBb.
- d) El complejo C3iBb actúa como una “C3 convertasa” en fase fluida escindiendo C3 en C3a y C3b\*.
- e) El “C3b\*” en fase fluida se hidroliza por agua inactivándose. No obstante, si por alguna casualidad el “C3b\*” se uniese de forma covalente a una superficie no propia (“reconocimiento de lo extraño”) se produciría la “amplificación de la vía alternativa”. Dicho “C3b\*” no inicia esta amplificación en el propio organismo debido a proteínas reguladoras que lo impiden, de tal forma que:

- a. El Factor H se une al C3b\* anclándose a las membranas citoplasmáticas propias.
- b. El Factor I rompe el C3 desplazando al Factor H que regresa intacto al suero (estaría listo para comenzar su acción de nuevo).
- c. El Factor I inactiva al solitario C3b unido a la membrana citoplasmática propia (iC3b).
- d. El Factor I escinde al iC3b en C3c (fragmento pequeño en solución) y C3dg (fragmento mayor inactivo unido a membrana).

#### b) “Amplificación” de la Vía alternativa (“bucle de retroalimentación positiva”).

- 1) El “C3b\*” se uniese de forma covalente a una superficie no propia (“reconocimiento de lo extraño”) que amplifica de tal forma que numerosas moléculas de C3b se anclan.
- 2) El C3b unido a membrana se une al Factor B, formando el complejo C3bB.
- 3) El Factor D (con actividad serín-proteasa) actúa sobre C3bB, rompiendo el “B” unido, liberando Ba y formando el complejo activo C3bBb.
- 4) El complejo C3bBb (con actividad C3 convertasa en Bb) se disocia rápido excepto si se estabiliza por unión al Factor P del hospedador (también denominado “Properdina”) formando el complejo estable C3bBbP (que es la C3 convertasa unida a membrana de la ruta alternativa).
- 5) El complejo C3bBbP produce la ruptura de numerosas moléculas de C3, cuyos fragmentos C3b se unen cerca de la misma convertasa unida a membrana.
- 6) Dicho “bucle de retroalimentación” se activa además por el complejo C4b2a (C3 convertasa) de la vía clásica del complemento.

#### **5.1.2-) Vía clásica del sistema del complemento”<sup>(30)</sup>**

- 1) Para la activación del sistema de complemento a través de la vía clásica se requiere la formación del complejo antígeno-anticuerpo (Ag-Ac) siendo el Ac de los subtipos IgM, IgG1, IgG2 o IgG3. Esta interacción suscita cambios conformacionales en el fragmento Fc de la inmunoglobulina (Ig) generando un sitio de adhesión para la fracción C1 en el dominio C $\gamma$ 2 (parte constante “2” de la cadena pesada de la IgG) o en el dominio C $\mu$ 3 (parte constante “3” de la cadena pesada de la IgM).
- 2) La fracción C1 del sistema de complemento se encuentra formada por cinco subunidades: una subunidad “C1q” (tallo con seis brazos helicoidales; tres copias de una unidad fundamental en forma de “Y”, a su vez constituida por dos grupos de tres cadenas cada uno que forman entre sí una triple hélice), dos subunidades C1r (dispuestas descansando sobre los dos brazos de C1q) y dos subunidades C1s (dispuestas descansando sobre los dos brazos de C1q, cuyos dominios catalíticos se disponen hacia el centro), estabilizadas por el catión Ca<sup>++</sup>.
- 3) La fracción C1q es capaz de unirse a la región Fc de las Inmunoglobulinas (Igs) siempre que éstas formen parte de inmunocomplejos, de tal forma que:
  - a. Se puede unir a dos o más IgG a través del dominio C $\gamma$ 2 cuando están unidas a la misma molécula de Ag (varias moléculas de IgG forman parte de un mismo inmunocomplejo). La IgG sólo posee un sitio de adhesión por molécula, por lo que

se requerirá como mínimo dos moléculas de IgG para activar el sistema de complemento.

- b. Se puede unir a dos o más dominios C<sub>μ</sub>3 de diferentes subunidades del pentámero de IgM. La IgM pentamérica libre es “plana” pero al unirse al Ag, los brazos Fab adoptan ángulos con las porciones Fc (en “grapa”), que es cuando C1q puede unirse a diferentes monómeros del mismo pentámero de IgM. La IgM expone más sitios de adhesión cuando se encuentra en “grapa”, explicando el porqué la IgM es más propensa a activar el sistema de complemento.
- 4) La unión de varios dominios de un mismo complejo C1 induce un cambio conformacional que activa una molécula “C1r” por autocatálisis, que a su vez activa a la otra molécula de “C1r”. Una vez activadas las dos moléculas “C1r” ejercen la hidrólisis de las dos moléculas C1s para ser activadas que es cuando poseen actividad de serín-esterasas.
- 5) La unión de varios dominios globulares de un mismo complejo C1 parece que induce en éste un cambio conformacional, que supone la activación de una molécula de C1r por autocatálisis; a su vez, esta C1r activada activa a la otra molécula de C1r. Las dos moléculas activas de C1r ejercen la hidrólisis de las dos C1s, con lo que éstas quedan activadas: las dos C1s activas poseen actividad de serín-esterasas (Figura 5).

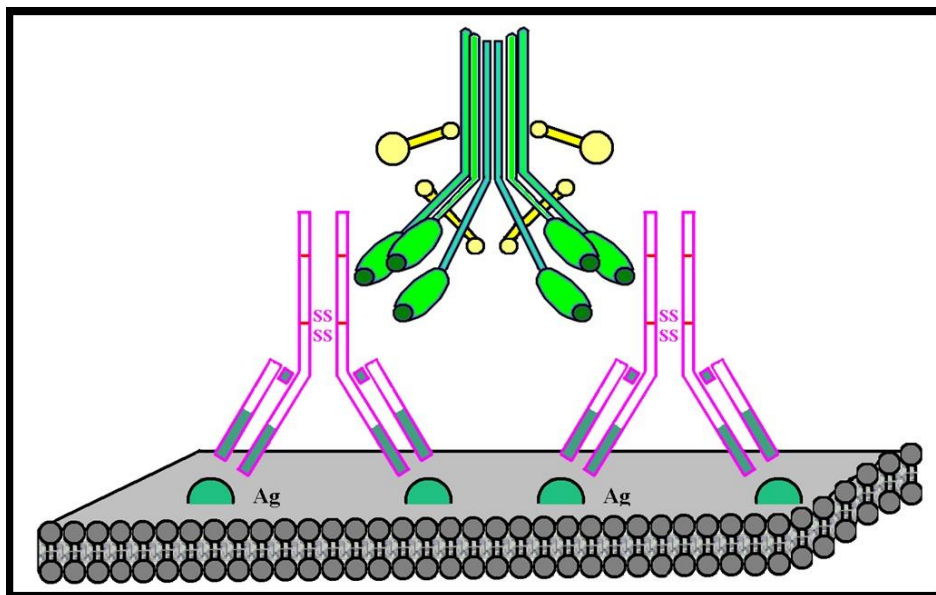


Figura 5: Vía clásica de activación del Sistema de Complemento, donde se aprecia la unión de la subunidad C1q a Fc de las Ig, unidas a su vez a la membrana celular<sup>(30)</sup>.

- 6) C1s tiene dos sustratos; C2 y C4. Cabe destacar en este punto el papel regulador que tendría la molécula C1 Inhibidor (C1-INH). Un déficit de ella tendría como consecuencia

una activación incontrolada de C1s actuando sobre C2 y C4, con la consecuente disminución en los niveles de estas dos fracciones del complemento que se objetiva en pacientes con AEH-C1-INH.

- a. C1s se une a C4, produciéndose dos fragmentos: C4a (fragmento pequeño que difunde hacia el plasma) y C4b (fragmento grande que se fija a la membrana de la “célula blanco”. La fracción C4a es una “anafilotoxina” que tendrá importancia más adelante en esta cadena.
  - b. C1 encuentra un sitio de unión en C4b, y como todo está cerca de C1s, es clivado en dos fragmentos: C2a (fragmento grande que queda unido a C4b) y C2b (fragmento pequeño que difunde hacia el plasma)
- 7) El complejo C4bC2a (formado por la unión de C4b y C2a) es denominado “convertasa de C3” ya que activa C3 en los fragmentos C3a y C3b (Figura 6).
- a. La fracción C3 intacta posee un enlace muy estable tioéster interno entre una cisteína y una glutamina (producto de la modificación pos-traducciona) cuya vida media está cercana a las 600 horas.
  - b. El complejo C4bC2a cataliza la ruptura proteolítica de C3 cerca del extremo aminoterminal de la cadena  $\alpha$ , con generación de la fracción C3a y C3b\*.
  - c. El componente inestable C3b\*posee el enlace tioéster pero muy inestable, cuya vida media es de sólo 60 microsegundos ya que es susceptible al ataque nucleofílico [ello es debido a la carga negativa del azufre ( $-S^-$ ), mientras que el carbono queda como grupo carbonilo ( $-C^+=O$ )].
  - d. Un grupo nucleofílico cercano perteneciente a proteína o carbohidrato de la superficie celular reacciona con el grupo electrofílico carbonilo del C3b\*, lo que produce la unión covalente (por  $-CO-O-$ ) entre el C3b y la superficie celular.
  - e. La fracción C3a es una “anafilotoxina” que tendrá importancia más adelante en esta cadena.
  - f. Destacar que es capaz de generar “decenas” de fragmentos C3b, razón por lo que se considera este paso como “amplificador”. No obstante, no todos los “C3b” generados participan en la vía del complemento ya que una parte difunde hacia el plasma con función de “opsonización”.
- 8) La fracción C3b se une a C4bC2a, formando el complejo C4b2aC3b, que se denomina “convertasa de C5”, ya que la parte de la fracción C3b de este complejo se une a C5, hidrolizándolo en C5a y C5b. La fracción C5a es una “anafilotoxina” que tendrá importancia más adelante en esta cadena. La fracción C5b es una pieza clave para la

formación del “sistema de ataque” a la membrana (Figura 5). Este paso ya forma parte de la “vía lítica final común” entre las “vía clásica” y la “vía de las lectinas”.

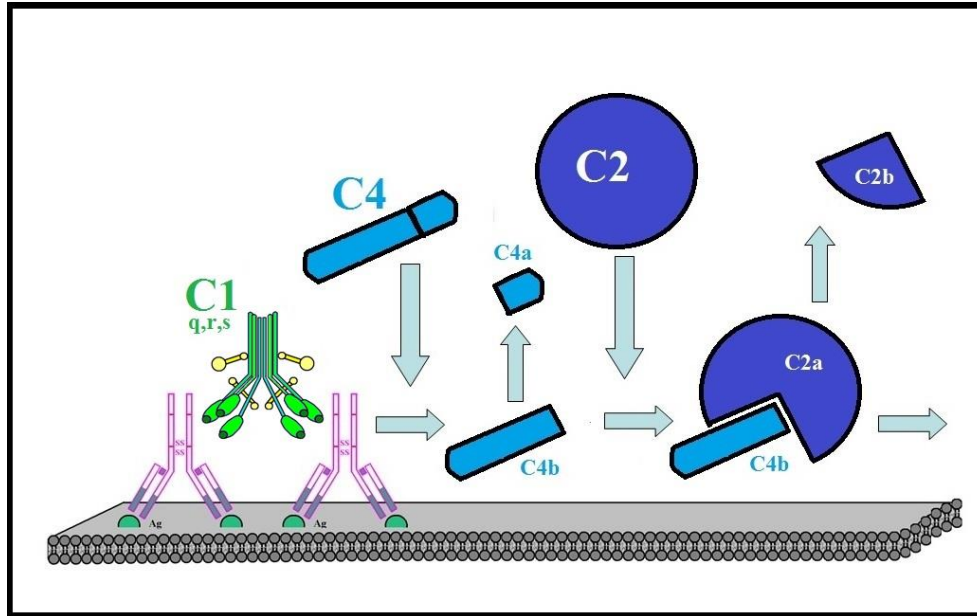


Figura 6: Vía clásica de activación del Sistema de Complemento, donde se aprecia desde la formación del complejo C1qrs hasta la formación de la molécula C3b<sup>(30)</sup>.

### 5.1.3-) Vía de las lectinas del sistema del complemento:

La ruta de las lectinas, constituye una tercera vía de activación del sistema de complemento distinta a la activación de las fracciones C2 y C4 de la vía clásica. Se inicia por la acción de la “proteína de unión a mananos” (MBP) que es estructuralmente muy parecido a la fracción C1q (hexámeros con 18 cadenas polipeptídicas idénticas enrolladas de 3 en 3 cadenas) que puede unir dos subunidades C1r y dos subunidades C1s. No obstante, aporta su propia serín-proteasa (denominada MASP) con un 40% de homología con C1r o C1s. La MBP se une preferentemente a los extremos de manosa, fucosa y glucosamina de glicoproteínas o polisacáridos presentes en la membrana bacteriana. De una forma similar a la descrita en la “vía clásica” con el complejo C1q2r2s, cuando la MBP se une a los carbohidratos sufre un cambio conformacional que a su vez activa su serín-proteasa (MASP). La MASP activada actúa de forma secuencial sobre las fracciones C4 y C2 para producir la “C3 convertasa de la vía clásica”<sup>(30)</sup>.

#### 5.1.4-) Vía final común del sistema de complemento

En la vía lítica final común convergen las tres vías de activación del sistema de complemento: a) vía clásica; b) vía alternativa y; c) vía de las lectinas. En ella participan las fracciones C5b, C6, C7, C8 y C9 con la finalidad de formar una estructura molecular conocida como “complejo de ataque a la membrana”<sup>(30)</sup> (Figura 7).

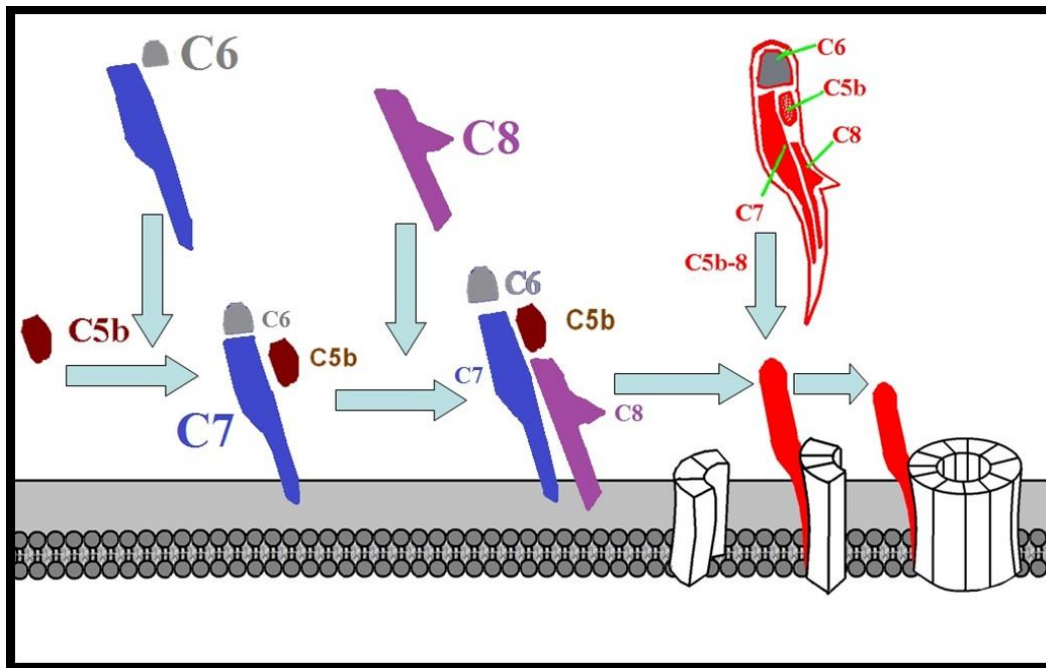


Figura 7: Principales acontecimientos en la membrana celular en la vía lítica y conducentes a la polimerización de C9 y formación de poros en la membrana celular<sup>(30)</sup>.

La inserción del MAC en la membrana citoplasmática provocará un poro de comunicación intercelular-extracelular con el consiguiente intercambio de iones conduciendo a la muerte celular. Los pasos secuenciales son:

- 1) Como ya se ha dicho, la fase final donde confluyen las tres vías de activación parte de la formación de la “C5 convertasa” que al romper la fracción C5 desencadena la aparición del “complejo de ataque a la membrana” (MAC). Según la vía inicial puede ser:
  - a. En cuanto a la “vía clásica”, el complejo C4b2aC3b cataliza la ruptura de C5 en C5a y C5b.
  - b. En cuanto a la “vía de las lectinas”, el complejo C4b2aC3b cataliza la ruptura de C5 en C5a y C5b.
  - c. En cuanto a la “vía alternativa”, se produce la unión covalente de una C3b “nueva” a la C3b que formaba parte de la “C3 convertasa” formándose el complejo C3bBb3b.

- 2) C5b se une a la región hidrófila de membrana citoplasmática.
- 3) C5b se une a C6, formando el complejo C5bC6.
- 4) C5bC6 se une a C7, formando el complejo C5bC6-7, que ya posee regiones hidrófobas que son capaces de penetrar a la sección interna de la bicapa lipídica.
- 5) C5bC6-7 se une a C8, formando el complejo C5bC6-7-8, que es capaz de formar ya un poro de 10 amstrong capaz de destruir hematíes pero no siendo capaz de destruir células nucleadas.
- 6) C5bC6-7-8 se une a unas 14 unidades C9, formando el complejo C5b-C6-7-8-poli9 (o MAC), que es capaz de formar un poro de 70 a 100 amstrong, poniéndose en contacto el medio intracelular con el extracelular con el consiguiente intercambio de iones y agua, conduciendo a la muerte celular.

## **6-) Epidemiología del angioedema hereditario por deficiencia del Inhibidor de la C1 Esterasa (C1 Inhibidor) funcionalmente activo**

El AEH-C1-INH es una enfermedad genética de carácter autosómico dominante caracterizada por una deficiencia de la proteína del Inhibidor de la C1 esterasa (C1 inhibidor) funcionalmente activa. Inicialmente se creía que afectaba con una frecuencia de entre 1 individuo por cada 10.000 a 150.000 personas, pero al ser una enfermedad rara hace que cualquier estimación de prevalencia sea difícil de precisar<sup>(49)</sup>, lo que podría afectar a 20.000-30.000 personas en EE.UU.<sup>(50)</sup>. Existe un registro de pacientes en España donde la prevalencia mínima es de 1,09 por 100.000 habitantes<sup>(51)</sup>, mientras que otro registro en Dinamarca la cifra en 1,41 por cada 100.000 habitantes<sup>(52)</sup>, siendo la cifra más alta la de Noruega con 1,75 por cada 100.000 habitantes<sup>(53)</sup>. Los retrasos en el diagnóstico (promedio 13,1 años en el estudio español) junto con la posibilidad de un diagnóstico erróneo y la falta de reconocimiento de la enfermedad puede significar que la prevalencia real puede ser mayor que lo que las estimaciones sugieren. Hasta la fecha, ningún estudio ha demostrado diferencias en la prevalencia entre grupos étnicos.

## **7-) Flujo de la información genética: del gen *C1NH* a la molécula de C1 Inhibidor**

La proteína C1-INH está codificada por el gen *C1NH* (Gene Bank X54486; Swiss-Prot P05155), también denominado *SERPING1*, localizado en el cromosoma 11 subregión q11-q13.1<sup>(54-56)</sup>. Dicho gen es poco polimórfico habiéndose descrito tres polimorfismos de un único nucleótido<sup>(54,57)</sup> y algunas variantes de secuencia no patogénicas y poco significativas<sup>(57-59)</sup>. Está formado por ocho exones y siete intrones a lo largo de un segmento de ADN de 17 Kb<sup>(54,55,57,60)</sup>.



El exón 2 contiene el sitio de iniciación de la traducción codificándose el resto de la proteína en los exones tres al ocho. El exón 8 codifica el centro activo y la región bisagra. Siguiendo con la “iconografía” de las figuras anteriores, puede darse habida cuenta de la FIGURA 8 donde se resumen los procesos de transcripción y traducción del gen *C1NH*.

El AEH-C1-INH se transmite de forma autosómica dominante, siendo los individuos que la padecen heterocigotos<sup>(61)</sup>, salvo casos excepcionales debidos a una alta consanguinidad, donde se ha encontrado pacientes homocigotos<sup>(62)</sup>. El hallazgo de niveles de C1-INH entre 5-30% del rango de la normalidad en individuos heterocigotos<sup>(63)</sup> (alejado del 50% esperado para un trastorno autosómico dominante) parece deberse no sólo al defecto de síntesis, sino además a un exceso de catabolismo proteico en pacientes con AEH-C1-INH<sup>(64)</sup> o a disminución de la expresión del ARNm del C1-INH normal<sup>(63)</sup>.

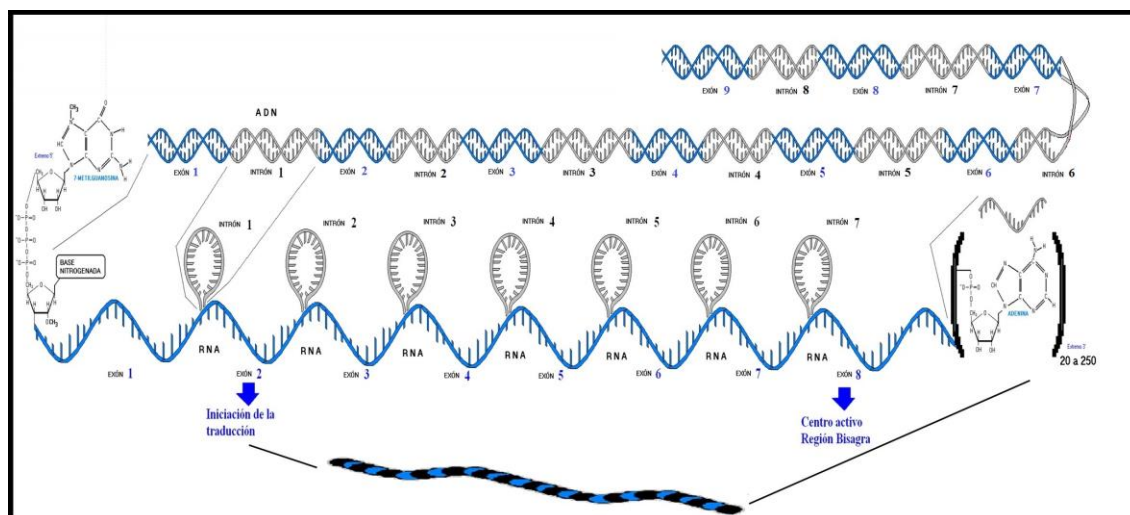


Figura 8: Representación esquemática del gen *C1NH* que codifica la molécula C1-INH.

## 8-) Diagnóstico del Angioedema mediado por Bradicinina

A la hora del diagnóstico del AE mediado por BK podemos guiarnos de hallazgos familiares, clínicos (síntomas y/o signos) y de laboratorio (ya sea analítico y/o genético-molecular)<sup>(29)</sup> (Figura 9). En caso de afectación cutánea periférica, se deberán objetivar signos de AE periférico (en extremidades, tronco o genitales) o cara/cuello; no eritematoso, no pruriginoso, sin aumento de temperatura. La sintomatología de la afectación abdominal se caracteriza por la presencia de dolor abdominal cólico recurrente, distensión abdominal, con o sin náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea, hipotensión ortostática, deshidratación, shock hipovolémico y aumento del diámetro de cintura habitual; debiendo realizarse un diagnóstico diferencial con abdomen agudo. Por último, en caso de afectación de la vía aérea superior (caso



que nos ocupa especialmente y que será desarrollado en apartados posteriores), se caracteriza por la sensación de ocupación faríngea, disfagia, cambio del tono de la voz, estridor, disnea, edema faringolaríngeo, obstrucción vías respiratorias superiores y/o asfixia<sup>(65)</sup>. Episodio agudo de AE que no responde a dosis de metilprednisolona mayor o igual a 1 mg/kg (u otros glucocorticoesteroides a dosis equipotentes) junto con antihistamínico intravenoso (IV) y adrenalina intramuscular.

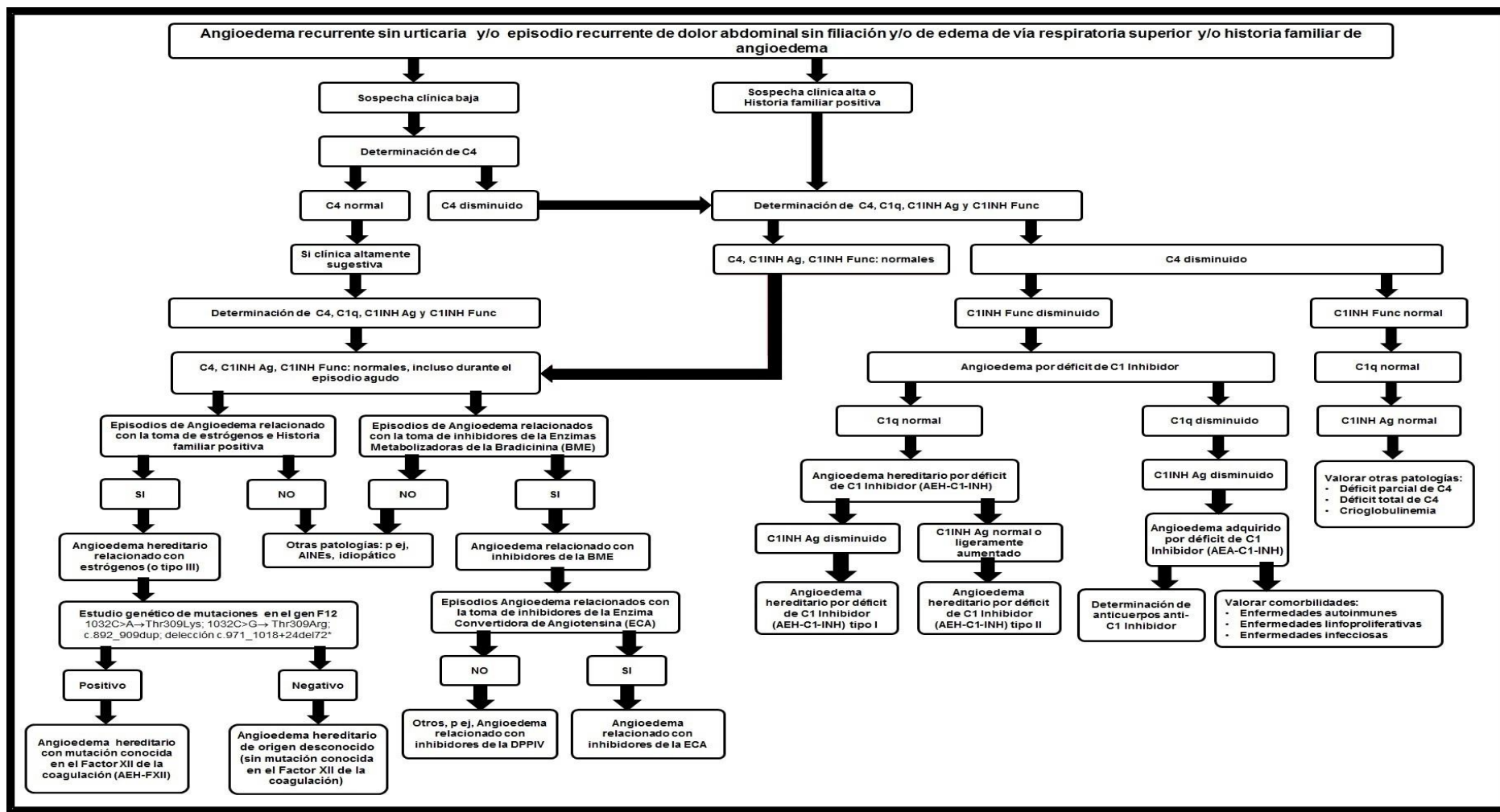


Figura 9: Algoritmo diagnóstico del Angioedema mediado por Bradicinina.

## **10-) La importancia de la localización anatómica cervicofacial en los ataques de Angioedema mediado por Bradicinina**

Como factores desencadenantes de ataques de AE se han descrito los estrógenos, los traumatismos, las infecciones o el estrés<sup>(44)</sup>. Los microtraumatismos pueden precipitar la aparición de ataques agudos de AE, y por esta razón, los procedimientos odontoestomatológicos conllevan un alto riesgo de desencadenarlos, y como consecuencia de su localización corporal, un incremento del riesgo de muerte por asfixia<sup>(45)</sup>. El tratamiento con adrenalina, antihistamínicos o glucocorticoesteroides no es efectivo en este tipo de AE mediado por BK<sup>(65)</sup>. En el pasado, sin el tratamiento adecuado específico, la mortalidad global después de cirugía dental era del 30-40%<sup>(46,66-68)</sup>. Un gran número de procedimientos odontoestomatológicos se han llevado en pacientes sin el diagnóstico correcto de la enfermedad, sin realizar el tratamiento preventivo adecuado. La disponibilidad de concentrado plasmático de C1 Inhibidor humano (pdhC1INH) (Berinert®, CSL Behring, Marburgo, Alemania; Cinryze®, Viropharma, actualmente propiedad de Shire HGT, Zug, Suiza), unido al mayor conocimiento del manejo en la profilaxis preprocedimiento, ha hecho que los episodios de AE de localización en vía respiratoria superior y muerte por asfixia se redujeran (como ha sido notificado en los últimos años)<sup>(46,69)</sup>. Algunos procedimientos odontoestomatológicos, médicos y/o quirúrgicos, debido al riesgo de desarrollo de AE, son susceptibles de recibir “Profilaxis a Corto Plazo” (PCP) (también denominada “profilaxis preprocedimiento”)<sup>(65,69,70,71)</sup>. Dicha profilaxis en pacientes con AEH-C1-INH por lo general consistía en el incremento de la dosis de AA o la administración intravenosa (IV) de pdhC1INH (500-1.000 UI, dependiendo de la masa del paciente) aproximadamente 30 a 60 minutos antes del procedimiento<sup>(65,70,72)</sup>. El ataque de AE en vía aérea superior puede producir la muerte por asfixia<sup>(70,73)</sup>, siendo imperativa una vigilancia adecuada de su accesibilidad debiendo estar disponible y realizarse el tratamiento de emergencia adecuado (inmediata intubación orotraqueal - IOT y/o traqueotomía) si la vía aérea está amenazada a pesar del tratamiento médico<sup>(65,74)</sup>.

Una revisión de los casos clínicos publicados o comunicados de POEMOs en pacientes con AEH-C1-INH, se puede ver en la Tabla III.

<b>Caso clínico (género/edad)</b>	<b>pdhC1INH</b>	<b>Plasma Fresco Congelado (PFC)</b>	<b>Tipo de AEH</b>	<b>Implicaciones</b>	<b>Referencia bibliográfica</b>
Un hombre y 5 mujeres con edades comprendidas entre los 18 y 64 años	No administrado	2 Unidades	AEH tipo I	Ninguna	Jaffe et al, 1975 <sup>(75)</sup>
Tres hombres con edades comprendidas entre los 41 y 56 años.	No administrado	No administrado	AEH	Ninguna	Heft & Flynn, 1977 <sup>(76)</sup>
Una mujer de 28 años	No administrado	No administrado	AEH	Ninguna	
Mujer de 45 años	No administrado	1 Unidades	AEH tipo I	Ninguna	Delfino et al, 1978 <sup>(77)</sup>
Hombre de 22 años	No administrado	2 Unidades	AEH tipo I	Ninguna	Allbright & Taylor, 1979 <sup>(78)</sup>
Hombre de 20 años	No administrado	No administrado	HAE	Ninguna	Sturdy et al, 1979 <sup>(79)</sup>
Mujer de 32 años	No administrado	2 Unidades	AEH tipo I o AEA tipo I	Ninguna	Mauro et al, 1978 <sup>(80)</sup>
Hombre de 37 años	No administrado	2 Unidades	Desconocido	Ninguna	Malmstrom et al, 1985 <sup>(81)</sup>
Mujer de 40 años	No administrado	4 Unidades	AEA tipo II	Edema laríngeo	Degroote et al, 1985 <sup>(82)</sup>
Hombre de 32 años	No administrado	6 Unidades	AEH tipo I	Ninguna	Phillips et al, 1989 <sup>(83)</sup>
Mujer de 18 años	2.000 UI  No administrado	No administrado  No administrado	AEH tipo I	Ninguna  Edema laríngeo	Leimgruber et al, 1993 <sup>(84)</sup>
Un hombre y dos mujeres con edades comprendidas entre los 34 y 49 años	No administrado  No administrado	4 Unidades  4 Unidades	AEH tipo I  AEH tipo I	Ninguna  Ninguna	Peled et al, 1977 <sup>(85)</sup>

Niña de 10 años	No administrado	2 Unidades	AEH tipo I	Ninguna	Karlis et al, 1997 <sup>(86)</sup>
Seis hombres y seis mujeres con edades comprendidas entre los 21 y 50 años	No administrado	No administrado	AEH tipo I	Ninguna	Farkas et al, 1999 <sup>(87)</sup>
Niño de 4 años	No administrado	Utilizado	Desconocido	Ninguna	Webb et al, 2000 <sup>(88)</sup>
Niña de 6 años	No administrado	No administrado	AEH	Ninguna	
Mujer de 54 años	500 UI	No administrado	AEH tipo I	Ninguna	Maeda et al, 2003 <sup>(89)</sup>
Tres mujeres con edades comprendidas entre los 27 y 32 años	No administrado	No administrado	AEH tipo I	Edema laríngeo	Börk & Barnstedt, 2003 <sup>(90)</sup>
Hombre de 46 años	No administrado	No administrado	AEH tipo I	Edema laríngeo	
Mujer de 28 años	No administrado	No administrado	AEH tipo I	Edema laríngeo	Rice et al, 2008 <sup>(91)</sup>
Mujer de 49 años	No administrado	No administrado	AEH tipo I + iECA	Edema laríngeo	Van Sickels et al, 2010 <sup>(92)</sup>
Mujer de 33 años	No administrado	No administrado	AEH tipo I	Ninguna (danazol)	
Niña de 8 años	Utilizado	No administrado	AEH	Ninguna (danazol)	Moraes et al, 2010 <sup>(93)</sup>
Hombre de 36 años	No administrado 1.000 UI	No administrado No administrado	AEH tipo II	Edema laríngeo Ninguna	Baccioglu Kavut, 2011 <sup>(94)</sup>
Niña de 6 años	500 UI	No administrado	AEH tipo II	Ninguna	Narayanan et al. 2012 <sup>(95)</sup>
Mujer de 26 años	1.000 UI	No administrado	AEH tipo I	Ninguna	Sanuki et al. 2014 <sup>(96)</sup>
Mujer de 50 años	No administrado	No administrado	AEH	Edema laríngeo	Forrest et al. 2016 <sup>(97)</sup>

Tabla III: Revisión de la literatura de POEMOs en pacientes con AEH-C1-INH<sup>(98)</sup>.

## **9-) Diagnóstico del Angioedema de Vías Aéreas Superiores**

Con el término AEVAS<sup>(99)</sup> se define a aquel edema de localización laríngea y/o faringolaríngea que puede comprometer la vía aérea superior y que es debida al AEH. La diversidad y amplitud de movimientos de la lengua determinan que este órgano intervenga en actos muy diversos, contribuyendo a la fonación, a la respiración, a masticación y a la deglución. La faringe sirve para la deglución y para la respiración, si bien aquella no debe interferir con ésta, o expresado con otras palabras: cuando se deglute deben cerrarse las vías respiratorias<sup>(100)</sup>. Es por ello que la parte posterior de la lengua estaría considerada como parte de la Vía Aérea Superior.

### **9.1-) Manifestaciones clínicas y localización del Angioedema de Vías Aéreas Superiores**

El reconocimiento del AEVAS es crucial para los pacientes ya que su resolución es el resultado tanto de la rapidez de ayuda médica como del tratamiento inicial específico de la enfermedad. En el supuesto de mayor gravedad de AEVAS pueden estar presentes los siguientes síntomas (subjettivos)<sup>(99)</sup>:

- Dolor o prurito en la “garganta”
- Sensación de que "algo se ha atascado en la garganta"
- Sensación de “nudo en la garganta”
- Sensación de “opresión en la garganta”
- Disfagia
- Cambios en la voz
- Voz ronca o aguda
- Rugosidad de la voz
- Estridor
- Disnea
- Miedo a la asfixia
- Afonía
- Incapacidad para respirar, hablar o toser (el paciente puede señalar su “garganta” con los dedos pulgar e índice, siendo éste el signo universal de asfixia)
- Ansiedad y agitación

El AE facial (incluido labial) supone alrededor del 3% de todos los casos de ataques de AE subcutáneo<sup>(101)</sup>. Del 15% al 30% de los casos de AEVAS vienen precedidos de AE en estas localizaciones lo que viene a dar cabida cuenta de la importancia como un síntoma inicial. De

hecho, el AE facial es más común en el AEH-FXII<sup>(102)</sup>. Aunque el AE lingual se produce de forma aislada en el 12% de los episodios, también puede acompañar al AEVAS<sup>(103)</sup>. A pesar de que existen series<sup>(99)</sup> donde rebajan el dato de AE lingual al 0,02%, no obstante, la participación de afectación lingual es mucho más frecuente en otros AEs inducidos por BK (iECA, ARA-II y AEH-FXII). Aunque el AEVAS puede acompañar al AE periférico de extremidades, rara vez ocurre al mismo tiempo que un AE de localización abdominal<sup>(103)</sup>.

Börk et al<sup>(104)</sup>, presentaron una serie de 36 pacientes con diagnóstico de AEH-C1-INH que padecieron ataque laríngeo fatal. La mitad de los casos (18 de 36) presentaron AE facial que precedió (11 casos) o se instauró al mismo tiempo (7 casos) que el ataque laríngeo, siendo la media del intervalo de tiempo entre el inicio del AE facial y el comienzo de ataque laríngeo de 1,4 días (rango: 1-3 días). Ninguno de ellos padeció un AE cutáneo periférico en extremidades o un ataque abdominal con anterioridad al ataque laríngeo fatal. Los 18 casos restantes (la mitad de la serie) no padecieron ni antes ni durante el ataque laríngeo, episodios de AE de otra localización.

## **9.2-) Curso clínico evolutivo del ataque de Angioedema de Vías Aéreas Superiores**

La instauración de un ataque faríngeolaríngeo (de vías aéreas superiores) entraña una gravedad extrema cuya duración puede ser desde minutos hasta horas (la mediana es de 8,3 horas)<sup>(99)</sup>. Las consecuencias de la obstrucción son más evidentes en los niños que en los adultos debido al diámetro más pequeño de las vías aéreas, la disminución de la reserva fisiológica y la fácil fatigabilidad de los músculos respiratorios. Mientras que en los adultos, una hinchazón edematosa de 1 mm de espesor provoca una reducción del 27% en el área transversa de las vías respiratorias, en niños representaría una reducción del 44% en niños y del 75% en los recién nacidos. Una leve “hinchazón” de la mucosa de las vías aéreas respiratorias superiores puede causar graves dificultades respiratorias en niños y recién nacidos. La hipertrofia amigdalar o adenoidea puede agravar aún más la disfagia y disnea<sup>(105,106)</sup>.

Börk et al<sup>(104)</sup>, en 36 pacientes con diagnóstico de AEH-C1-INH que padecieron ataque laríngeo fatal, dividieron en tres fases el período de tiempo entre el inicio de un ataque laríngeo fatal y la muerte por asfixia (entendiéndose ésta como el cese de la respiración y la ausencia de pulso) (Figura 10):

- Fase 1 (fase pre-disnea): intervalo entre la aparición inicial de los síntomas del ataque laríngeo y el inicio de la disnea. Diferentes estudios sobre el tratamiento de los ataques de AEH han demostrado que el tiempo medio entre la administración del fármaco y la aparición de alivio sintomatológico en pacientes con un ataque laríngeo fue de 15 a 42

minutos cuando se tratan con pdhC1INH IV<sup>(101,107-109)</sup> y de 36 a 60 minutos durante el tratamiento con icatibant subcutáneo<sup>(110)</sup>. En la mayoría de los casos, el período de tiempo de la fase 1 habría sido suficiente para la administración de una terapia específica del AEH-C1-INH obviándose otras medidas de emergencia. No obstante, en ocasiones el extremadamente corto curso evolutivo del ataque laríngeo fatal (10 a 30 minutos incluyendo la fase 1) hace que el tratamiento farmacológico específico no sea lo suficientemente temprano y eficaz como aquellas otras medidas que mantengan la permeabilidad de las vías aéreas superiores (como por ejemplo la IOT o, si no tiene éxito o no es posible, la cricotirotomía).

- Fase 2 (fase de disnea): intervalo entre el inicio de la disnea y la pérdida de conciencia; es la fase aguda de asfixia inminente. El promedio de duración suele ser la quinta parte de la duración de la fase 1, quedando poco tiempo en esta fase para las medidas específicas de tratamiento. El efecto de cualquier tratamiento farmacológico administrado sólo puede ser esperado si se han realizado todos los preparativos para una cricotirotomía inmediata. Cabe señalar que los intentos de IOT pueden no tener éxito o ser demasiado largos.
- Fase 3 (fase de pérdida de conciencia): intervalo entre el inicio de la pérdida de conciencia y el cese de la respiración y ausencia de pulso. Ya que dura menos de 10 minutos, durante esta fase se indica el tratamiento más rápido para salvar la vida, que es la cricotirotomía.

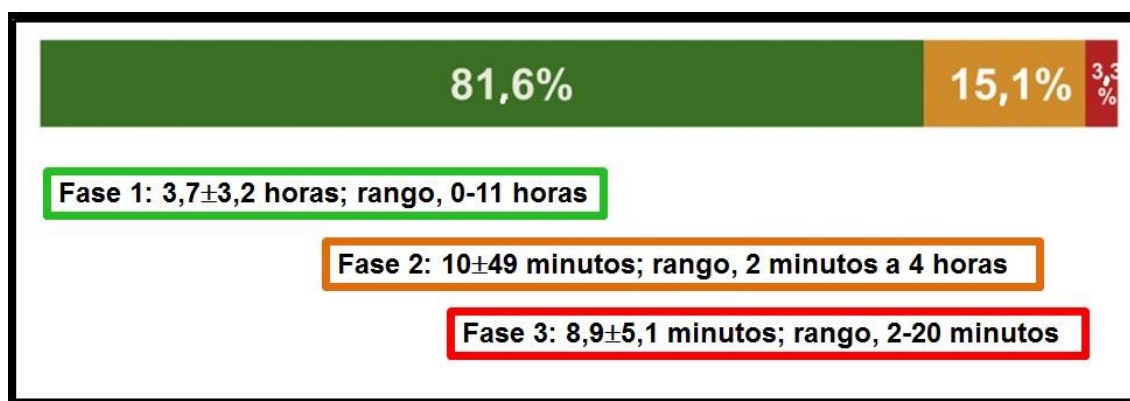


Figura 10: Duración media de las fases del ataque laríngeo fatal en 36 pacientes con AEH-C1-INH<sup>(104)</sup>.

En una sexta parte de la serie (6 pacientes) no encontraron que los pacientes experimentasen la fase 1 como tal ya que entre sus primeros síntomas estaba ya instaurada la disnea. Los 30 restantes referían la sensación de globo faríngeo (nudo en garganta) con disfagia y opresión faríngea desde el inicio del ataque laríngeo no padeciendo disnea. Tal y como puede



verse en la Figura 10, la duración media fue de: 3,7 horas para la fase 1; 41 minutos para la fase 2; y 8,9 minutos para la fase 3.

El tiempo total entre el inicio de los síntomas y/o signos hasta la muerte puede variar de 10 minutos a 15 horas. Aunque se han descrito numerosos síntomas y/o signos en el apartado “manifestaciones clínicas y localización del AEVAS”<sup>(99)</sup>, para Börk et al<sup>(104)</sup> la disnea y la pérdida de conciencia son los “síntomas” característicos más importantes que pueden diferenciar y separar las diferentes fases del ataque laríngeo fatal en pacientes con AEH-C1-INH. De esta forma, la “fase 1” comienza cuando aparecen los primeros síntomas; la aparición de la disnea marca el final de la fase 1 y el inicio de la “fase 2”; y el tiempo en el que se pierde la conciencia marca el final de la fase 2 y el inicio de la “fase 3”.

Esta diferenciación tan novedosa de diferenciar en fases el ataque laríngeo fatal sin que pueda existir cierto grado de solapamiento proporciona información sobre la variabilidad del curso clínico evolutivo y el tiempo donde las diferentes medidas terapéuticas tendrían mayor posibilidad de éxito, siendo útil en contexto de pronóstico, estimación del riesgo de asfixia y establecimiento de normas de tratamiento según la fase de desarrollo<sup>(104)</sup>.

Pocos artículos como el de Börk et al<sup>(104)</sup> (Figura 11) reflejan con detalle la franja horaria (en 24:00 horas) en la que comienzan los primeros síntomas y/o signos de ataque laríngeo fatal. En el 70% de la serie de pacientes se iniciaron en la primera mitad del día; así 15 pacientes se despertaron durante la noche o por la mañana temprano con los primeros indicios. En 8 de los 15 pacientes, la presencia de disnea les despertó por la noche. En 3 casos de estos 8 pacientes comenzaron con síntomas leves por la tarde y los pacientes que se despertaron por la noche ya padecía un ataque laríngeo ya en progresión. En relación con la media de duración total del ataque laríngeo fatal que fue de  $4,5 \pm 3,6$  horas (rango: 10 minutos a 14,3 horas), cabe señalar que en 4 pacientes duró menos de 20 minutos. De los 15 pacientes que se despertaron por la noche con un ataque laríngeo fatal, 4 fallecieron en 10, 20, 30, y 55 minutos, respectivamente<sup>(104)</sup>. Ninguno de los pacientes murió durante el sueño.

Como dato anecdótico señalar que del total (36) de pacientes fallecidos por ataque laríngeo fatal; la mayoría (20 casos) fallecieron en su domicilio, 8 casos fallecieron en el hospital, 3 casos fuera de su domicilio, 2 casos en la ambulancia, un caso en la sala de espera, otro caso en la sala de tratamiento del médico general, y un caso adicional en una tienda.

El análisis de la franja horaria y los lugares del fallecimiento por asfixia muestra la necesidad de los pacientes diagnosticados de AEH-C1-INH y de sus médicos de estar familiarizados con el hecho de que puede producirse una situación de emergencia en cualquier momento y lugar. La variabilidad observada al analizar el curso evolutivo así lo demostraba<sup>(104)</sup>.

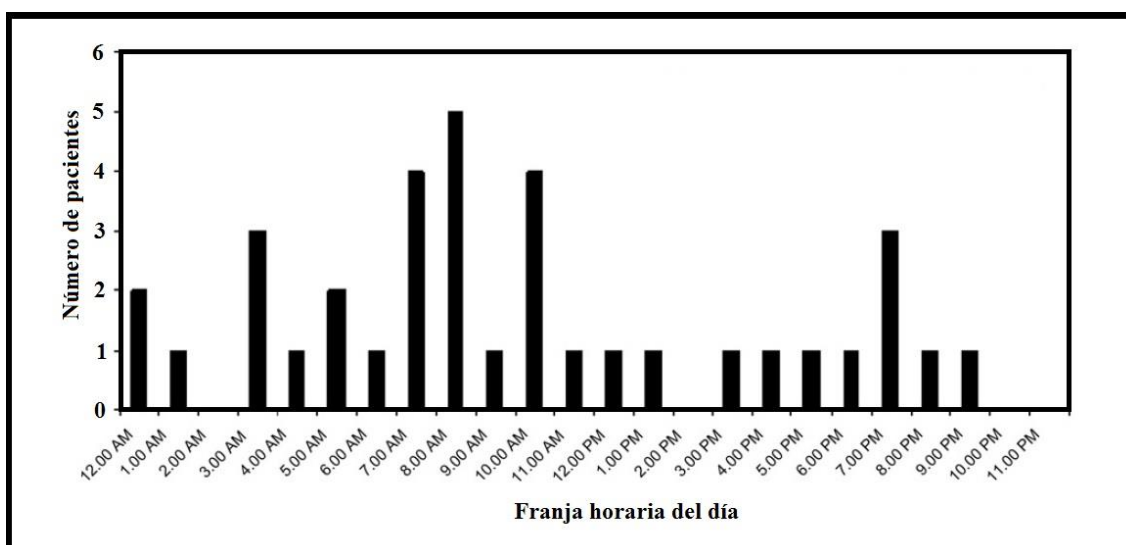


Figura 11: Franja horaria del día en que comenzaron los primeros síntomas y/o signos del ataque laríngeo fatal<sup>(104)</sup>.

De la serie de 70 muertes por ataque laríngeo fatal en pacientes con AEH-C1-INH de Börk et al<sup>(104)</sup> se desprende que la edad de fallecimiento fue de  $40,6 \pm 14,3$  años (rango de edad: 9-78 años). En la Figura 12 puede objetivarse que la muerte por asfixia puede ocurrir a cualquier edad. No existían datos consistentes en cuanto a una mayor prevalencia en relación al género.

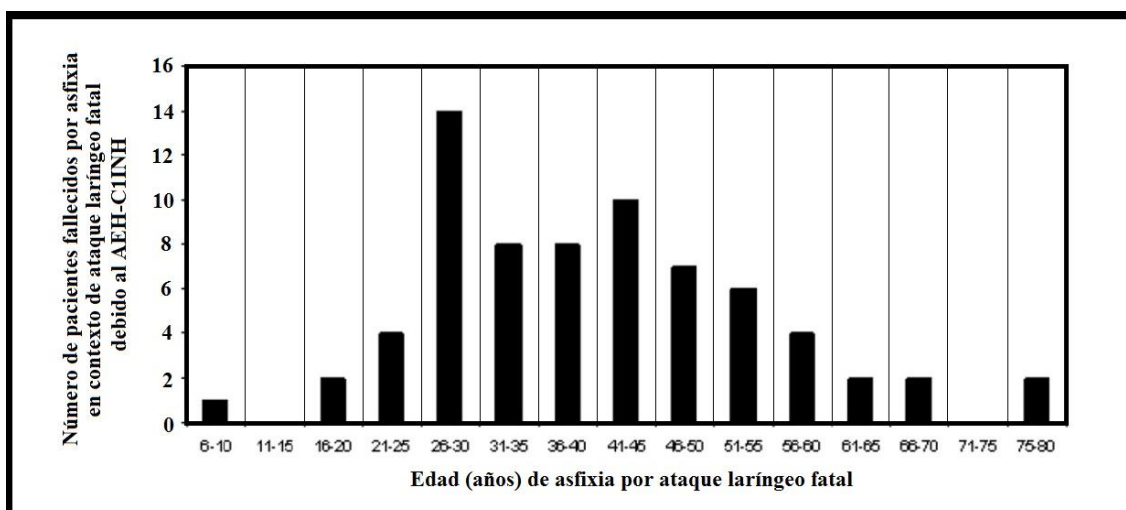


Figura 12: Edad de fallecimiento por ataque laríngeo fatal en pacientes con AEH-C1-INH<sup>(104)</sup>.

Como posibles factores desencadenantes de ataque laríngeo fatal señalar que 8 pacientes padecieron previamente una infección de vías aéreas altas (12 horas a 5 días previos al ataque laríngeo). En cuanto al tema principal de esta tesis doctoral, en la serie de Börk<sup>(104)</sup> (104), hasta

en 6 casos se identificó a la exodoncia como factor desencadenante, recalcando que el período libre de síntomas tras exodoncia fue de  $16,8 \pm 10$  horas (rango, 4 a 30 horas). En los restantes 22 casos no se pudieron identificar los posibles factores desencadenantes del ataque laríngeo fatal.

### 9.3-) Inicio y frecuencia de los síntomas del ataque del Angioedema de Vías Aéreas Superiores

Aunque pueden producirse episodios de AE de cualquier localización a cualquier edad, el debut sintomatológico inicial en el AEH-C1-INH tipos I y II suele ocurrir generalmente entre los 6 y 8 años de edad, así como en la adolescencia<sup>(41)</sup>. En el caso del AE-FXII suelen debutar en la segunda década de la vida<sup>(102)</sup>. Aunque el primer episodio de AEVAS en AEH-C1-INH suele producirse entre los 11 y 21 años, se ha descrito a una edades tan tempranas como los 3 años y tan avanzadas como los 78 años<sup>(101)</sup>. A pesar del amplio rango de edad, el debut sintomatológico en forma de AEVAS suele ser raro<sup>(99)</sup>. La aparición de AEVAS es más frecuente entre los 21 y 40 años que durante la infancia o edades superiores a la cuarta década de la vida<sup>(99)</sup>.

La proporción de pacientes que nunca ha experimentado un AEVAS es variable según las publicaciones tal y como se expresa en la Tabla IV.

Porcentaje de pacientes sin AEVAS	Referencia bibliográfica
48%	Agostoni et al, 1992 <sup>(111)</sup>
49,6%	Börk et al, 2003 <sup>(101)</sup>
50%	Pruet et al, 1983 <sup>(112)</sup>
55%	Bygum, 2009 <sup>(52)</sup>
56%	Farkas, 2010 <sup>(99)</sup>
78%	Cicardi et al, 1982 <sup>(67)</sup>

Tabla IV: Porcentaje de pacientes sin AEVAS.

### 9.4-) Exploración física durante el ataque de Angioedema de Vías Aéreas Superiores

En el examen físico nos podemos encontrar con los siguientes síntomas y/o signos que denoten la presencia de un AEVAS<sup>(99)</sup>:

- Cambios en la voz
- Ronquera

- Rugosidad de la voz
- Estridor
- Disnea
- Afonía
- Ansiedad y agitación
- Intentos desesperados para la respiración, como el tiraje intercostal y supraclavicular
- Cianosis rápidamente progresiva
- Disminución del esfuerzo respiratorio
- Pérdida del conocimiento
- Hipertensión arterial y taquicardia, seguido de hipotensión arterial y bradicardia
- Parada cardiorrespiratoria
- La muerte es inevitable si la obstrucción no se resuelve en 2 ó 5 minutos tras su inicio

El edema de localización en lengua, paladar blando incluido el arco faríngeo y la úvula es fácil de objetivar a la exploración física utilizando un depresor, mientras que la evaluación de la laringe requiere de una exploración endoscópica por un especialista (por ejemplo; ORL, neumólogo, intensivista, etc). A menudo, puede ser raro el caso de una exploración endoscópica ya que el tratamiento urgente del AEVAS no suele ocurrir en consultas externas de ORL.

Aunque la laringoscopia indirecta es un método más sencillo de evaluación laríngea nos encontramos con serias dificultades para su realización cuando se trata de población pediátrica por falta de cooperación, siempre recordando los posibles fallos en población adulta como pueda ser la presencia de un acentuado “reflejo faríngeo”. Otro fracaso de la laringoscopia indirecta puede ser la presencia de un marcado AE lingual que impide en parte su progresión por la cavidad oral. Hay que tener en cuenta que los microtraumatismos son un factor desencadenante de ataques de AE, debiendo tener especial cuidado al contacto mecánico del laringoscopio con la pared faríngea, que puede hacer progresar un AE ya instaurado o provocar la aparición de un ataque. Otra técnica, la naso-faringo-laringoscopia flexible puede tener utilidad a la hora de explorar las vías aéreas superiores<sup>(113)</sup>.

### **9.5-) Diagnóstico diferencial del ataque de Angioedema de Vías Aéreas Superiores.**

Cualquier trastorno que presente signos y/o síntomas sugestivos de obstrucción de la vía aérea superior puede plantear un diagnóstico diferencial con el AEVAS<sup>(99)</sup>. Así, se distinguen los siguientes<sup>(114)</sup>:

- procesos infecciosos; laringitis, amigdalitis, absceso periamigdalino (peritonsilar), epiglotitis
- procesos alérgicos IgE mediados
- neoplasias de laringe
- espasmo de cuerdas vocales
- cuerpos extraños a nivel faríngeo y laríngeo
- intoxicaciones
- procesos autoinmunes
- patología del sistema endocrino
- patología gastrointestinal; enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)
- anomalías funcionales; depresión del sistema nervioso central, alteraciones del sistema nervioso periférico, disfunción neuromuscular

El correcto diagnóstico diferencial, como en cualquier otra patología, se establece en base a:

- evaluación de la anamnesis
- hallazgos de la exploración física de las manifestaciones clínicas
- anormalidades “in vitro” de laboratorio

Unos indicios que pueden orientar hacia la presencia de un ataque de angioedema de vía respiratoria superior en un paciente con AEH son:

- historia familiar positiva de AEH
- episodios de edema subcutáneo recurrente, circunscrito no pruriginoso
- dolor abdominal tipo cólico de varios días de duración, acompañado de náuseas y vómitos
- falta de respuesta a la terapia más habitual de edema de vías aéreas, conociendo que producen una rápida mejoría mayor en niños que en adultos (glucocorticoesteroides, antihistamínicos y adrenalina)<sup>(115)</sup>.

## **10-) Manejo terapéutico del ataque de Angioedema de Vías Aéreas Superiores**

En cuanto se sospeche la presencia de un AEVAS se debe iniciar el tratamiento específico de la enfermedad de forma inmediata siendo primordial focalizar la atención en los síntomas iniciales de AE facial, labial o de cuello<sup>(99)</sup>. Aunque las opciones actuales son tres, sólo algunas de ellas tienen cabida en el ámbito sanitario de España en la actualidad. Visto que tanto el PFC (opción en desuso hoy en día) como los antifibrinolíticos se utilizaban al principio para otras enfermedades, los denominados “fármacos específicos del ataque de AEVAS” son:

- Concentrado plasmático derivado de humanos de inhibidor de la C1 esterasa (reemplazan la actividad propiamente dicha del C1 Inhibidor):
  - Concentrado plasmático derivado de humanos de inhibidor de la C1 esterasa, pasteurizado (pdhC1INH), en la actualidad está nanofiltrado (Berinert®, CSL Behring)
  - Concentrado plasmático derivado de humanos de inhibidor de la C1 esterasa, nanofiltrado (nfC1INH) (Cinryze®, ViroPharma – actualmente Shire)
  - Recombinante humano de inhibidor de la C1 esterasa (rhC1INH) (Ruconest®, Pharming)
- Acetato de Icatibant (Firazyr®, Shire): un antagonista del receptor B2 de la BK.
- Ecalantida (Kalbitor®, Dyax): un inhibidor de la calicreína.

Actualmente existe más de 30 años de experiencia en el uso del pdhC1INH a través de las diferentes formas de presentaciones farmacéuticas. Es de sobra conocido que la administración de 500-1.000 UI de Berinert® produce una mejoría sintomatológica en los primeros 30-60 minutos, con alivio completo a las 12 horas en la mayor parte de los casos<sup>(67,73,101,108,111,116,117)</sup>. No obstante, los estudios doble ciego controlados con placebo más recientes han establecido la posología en 20 UI/kg. El pdhC1INH es el sustitutivo de la actividad plasmática del C1-INH con abundantes datos de perfil de seguridad (incluso en embarazadas, niños y lactantes<sup>(108)</sup> y eficacia con mínimos efectos secundarios. El nfC1INH, debido a la nanofiltración añadida a la pasteurización aporta mayores ventajas para evitar la transmisión viral<sup>(118)</sup>. Aunque existen datos limitados en el tratamiento del AEH-FXII, parece ser eficaz en la mayoría de pacientes<sup>(102)</sup>.

Existen dos fármacos (acetato de icatibant y ecalantida) cuya administración es por vía subcutánea (SBC), permitiendo aprovechar las ventajas de esta vía, como es la rapidez y la sencillez<sup>(119,120)</sup>, cuya eficacia y seguridad también se ha demostrado en ensayos clínicos. Todavía faltan datos en cuanto a su experiencia a largo plazo, así como que ninguno de ellos ha sido aprobado en embarazadas, madres lactantes y niños.

Existe una gran demanda por parte del personal sanitario y pacientes de alternativas terapéuticas adicionales que sean seguras y eficaces tanto en el tratamiento del ataque agudo en general, como en el AEVAS en particular. Aunque el rhC1INH no está disponible todavía en España para su uso clínico, es un nuevo fármaco para el tratamiento del ataque agudo de AEH<sup>(121,122)</sup>.

Si no está disponible ninguno de los fármacos aprobados se podría utilizar el Plasma Fresco Congelado tratado con Solvente-Detergente (PFC-SD), aunque es una opción en desuso ya que puede agravar la intensidad del ataque al aportar sustratos<sup>(123)</sup>.

Una vez que se ha administrado el tratamiento de emergencia del AEVAS con éxito, es necesario que el paciente permanezca en observación en un centro con disponibilidad de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Ante cualquier signo y/o síntoma de alarma que denote obstrucción de la vía aérea debe restablecerse la oxigenación por cualquier medio (esto incluye la INT e IOT en pacientes inconscientes con estridor o hipoxemia<sup>(65)</sup>).

## 11-) Tratamiento del Angioedema Hereditario

De forma general, y reproduciendo fielmente el Consenso Español del GEAB<sup>(65)</sup>, aunque con algunos pequeños matices, la metodología a la hora de abordar el tratamiento completo del AE mediado por BK podría dividirse en:

A. Angioedema Hereditario por déficit de la proteína C1-INH funcionalmente activa (AEH-C1-INH)

### 1. *Prevención secundaria*

#### 1.1. Evitación de factores desencadenantes:

1.1.1. Procesos infecciosos

1.1.2. Traumatismos

1.1.3. Estrés mental

1.1.4. Fármacos:

1.1.4.1. iECA

1.1.4.2. Antagonistas de los receptores de aniotensina (ARA-II)

1.1.4.3. Estrógenos

#### 1.2. Vacunaciones (inmunizaciones)

1.2.1. Vacunación frente al Virus de la Hepatitis B (VHB)

### 2. *Tratamiento farmacológico y de soporte*

#### 2.1. Tratamiento para el ataque agudo de AE

2.1.1. Concentrado plasmático derivado de humanos de C1-INH

2.1.1.1 Berinert® (pdhC1INH), en la actualidad está nanofiltrado

2.1.1.2 Cinryze® (nfC1INH)

2.1.2. Acetato de Icatibant

2.1.3. Otros fármacos

2.1.3.1. Ecalantida

2.1.3.2. PFC

2.1.3.3. Ácido tranexámico IV

2.1.4. Tratamiento de soporte

2.1.5. Otros fármacos: rhC1INH (Ruconest®)

2.2. Profilaxis a Largo Plazo (PLP) o tratamiento de mantenimiento

2.2.1. Andrógenos atenuados (AAs): danazol, estanozolol, oxalandrona

2.2.2. Agentes antifibrinolíticos

2.2.2.1. Ácido épsilon-aminocaproico (EACA)

2.2.2.2. Ácido tranexámico

2.2.3. Concentrado plasmático derivado de humanos de C1-INH

2.2.3.1 Berinert® (pdhC1INH), en la actualidad está nanofiltrado

2.2.3.2 Cinryze® (nfC1INH)

2.3. PCP

2.3.1. Concentrado plasmático derivado de humanos de C1-INH

2.3.1.1 Berinert® (pdhC1INH), en la actualidad está nanofiltrado

2.3.1.2 Cinryze® (nfC1INH)

2.3.2. PFC

2.3.3. AAs: danazol, estanozolol, oxalandrona

2.3.4. Agentes antifibrinolíticos

2.3.4.1. EACA

2.3.4.2. Ácido tranexámico

2.3.5. Acetato de Icatibant

2.3.6. Ecalantida

2.4. Peculiaridades del tratamiento en niños y adolescentes

2.4.1. Tratamiento del ataque agudo de AE

2.4.2. PLP o tratamiento de mantenimiento

2.4.3. PCP

2.4.4. Educación para pacientes y familiares

B. AEA-C1-INH

C. Angioedema hereditario relacionado con estrógenos, incluido el angioedema hereditario asociado a mutación en *F12*

1. *Prevención secundaria*: evitación de toma de estrógenos

2. *Tratamiento farmacológico*

2.1. Tratamiento del ataque agudo de AE

2.2. Tratamiento de mantenimiento o PLP

2.3. PCP

D. AEA-iECA



En primer lugar, los pacientes deben reconocer y evitar cualquier factor que pueda desencadenar un ataque de AE (figura 13). El tratamiento farmacológico específico (y de soporte) del AEH puede dividirse en tres grandes grupos, tal y como se describió en el Consenso del GEAB del año 2010<sup>(65)</sup>: a) tratamiento para el ataque agudo de AE (que requiere del tratamiento a demanda, del inglés “on-demand treatment”; b) PLP (también denominado “tratamiento de mantenimiento”); y c) PCP (en situaciones en las que se prevea que vaya a ocurrir un ataque, como por ejemplo, las manipulaciones odontoestomatológicas). Los antihistamínicos, glucocorticoesteroides y adrenalina son inefectivos en el tratamiento del AEH-C1-INH<sup>(124)</sup>.

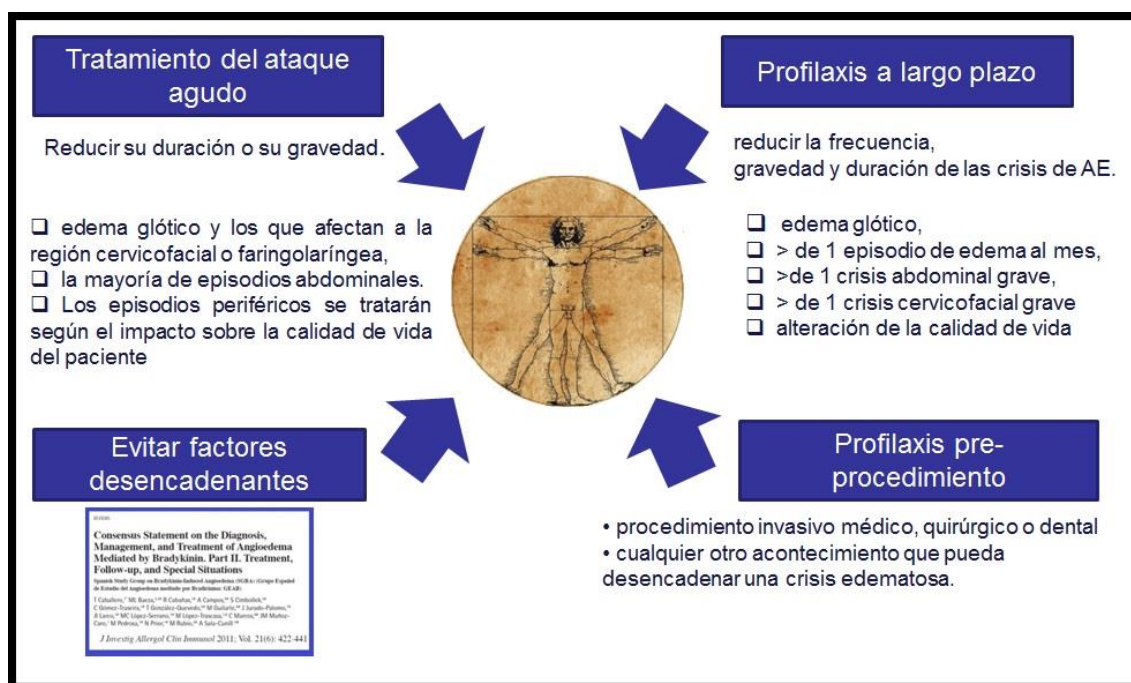


Figura 13: Pilares básicos en el tratamiento del AEH.

### 11.1.-) Profilaxis a largo plazo (tratamiento de mantenimiento)

La PLP, también denominada “tratamiento de mantenimiento”) persigue reducir la frecuencia, intensidad y duración de los ataques de AE. Se considera en aquellos pacientes que sufren más de un ataque mensual<sup>(70,111,125)</sup>. Sin embargo, muchos autores consideran que el riesgo de AE en la vía aérea superior es muy alto independientemente de las localizaciones de ataques anteriores o del número de episodios, debiendo considerarse también la instauración de una PLP<sup>(39,124)</sup>.

Existen dos tipos de fármacos que han demostrado reducir la frecuencia de los episodios de AEH (exceptuando la terapia específica frente al AEH): a) los AAs (los  $17\alpha$ -alquilados danazol y estanozolol); b) agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico y EACA). Aunque los dos grupos farmacológicos no se han comparado en estudios aleatorizados, parece que los AA son más eficaces<sup>(70,126-128)</sup>.

La dosis habitual inicial de danazol es de 200-600 mg al día<sup>(70,129,130)</sup> pero en cuanto se logre el control sintomatológico se debe reducir a la dosis mínima eficaz (dosis tan bajas como 200 mg cada 2-3 días)<sup>(131)</sup>. El estanozolol puede ser administrado a una dosis de 4 mg 3 veces al día pero en cuanto se logre el control sintomatológico se debe reducir la dosificación a la dosis mínima eficaz (dosis de 1-2 mg diariamente). Se ha comprobado la eficacia de la administración en días alternos de estanozolol y danazol en algunos pacientes<sup>(124)</sup>. El mecanismo de acción de los AA es estimular la producción de C1-INH incrementando de esta forma los niveles séricos de C1-INH, C4, y C2<sup>(127,132)</sup>. No obstante, la posología de los AA se evalúa mejor según la respuesta clínica que con test in vitro de laboratorio (no ocurre como con la administración de pdhC1INH)<sup>(130)</sup>.

Los efectos secundarios de los AA incluyen; seborrea, acné, hirsutismo, voz grave, amenorrea y otras alteraciones menstruales, disminución de la libido, aumento de peso, alteraciones lipoproteicas, depresión e hipertensión arterial<sup>(70,124,125)</sup>. Otros efectos adversos descritos más graves son: necrosis hepática, colestasis y adenoma hepatocelular<sup>(124,125,133-136)</sup>. Incluso se han descrito varios casos de carcinoma hepatocelular tras tratamiento con danazol<sup>(137-140)</sup>. El tratamiento con estanozolol parece tener menos efectos adversos que con danazol<sup>(124)</sup>.

Se deben realizar revisiones periódicas cada 6-12 meses controlando perfil hepático y lipídico a los pacientes que estén bajo tratamiento con AA. Debido al riesgo de desarrollo de adenoma o carcinoma hepático se recomienda realizar una ecografía abdominal periódica<sup>(70,133,140)</sup>. Los AA están contraindicados durante el embarazo, la lactancia, la infancia o la existencia de cáncer de próstata<sup>(70,124)</sup>.

Los antifibrinolíticos son considerados menos eficaces que los AA<sup>(124)</sup>, sin embargo, debido a los potenciales efectos secundarios de los AA (masculinización del feto, pubertad prematura, y cierre epifisario), constituyen la primera opción terapéutica en embarazadas y niños que requieran PLP. La posología habitual es 1.000 mg dos veces al día (250 mg dos veces al día a 1.500 mg tres veces al día) para el ácido tranexámico; y 2.000 mg tres veces al día (1.000 mg dos veces al día a 4.000 mg tres veces al día) para el EACA<sup>(70,129)</sup>. El ácido tranexámico es más eficaz que el EACA<sup>(70)</sup>. Los potenciales efectos secundarios incluyen: dolores musculares, calambres, debilidad, fatiga, aumento sérico de creatín-fosfoquinasa (CPK) y aldolasa (secundarios a rabdomiolisis)<sup>(124,129,131)</sup>. Quizá el efecto secundario más importante es el

riesgo de desarrollo de trombosis vascular<sup>(129)</sup>. En las revisiones rutinarias, las funciones hepática y renal, junto con los niveles de CPK deberían supervisarse cada 6 meses, así como la presión intraocular cada 12 meses por el riesgo de desarrollo de glaucoma<sup>(70)</sup>.

### **11.2-) Profilaxis a corto plazo (pre-procedimiento)**

Cuando un paciente diagnosticado de AEH vaya a ser sometido a una situación potencialmente desencadenante de un ataque de AE, como por ejemplo en los casos que nos ocupan, los POEMOs, está indicada la PCP. Existen varias opciones que se desarrollarán más en detalle en el apartado de “evolución histórica de algoritmos terapéuticos en POEMOs” pero a grandes rasgos conviene recordar que además de la terapia específica de esta patología, la introducción o aumento de dosis habitual de AA o antifibrinolíticos desde unos días antes hasta unos días después del POEMO en cuestión, tiene cabida en este apartado<sup>(117)</sup>.

### **11.3-) Manejo del ataque agudo de angioedema**

Como ha sido mencionado con anterioridad, los ataques de AE en este tipo de patología implican tejidos subcutáneos o sumucosos en diferentes localizaciones. Debido a que el AE del tracto respiratorio superior puede comprometer la vida del paciente en 20 minutos, es necesario un tratamiento específico eficaz<sup>(141)</sup>. Desde el punto de vista fisiopatológico, hay tres formas de tratar el ataque agudo: sustituir la actividad del C1-INH; inhibir la generación de BK bloqueando la calicreína o bloqueando el receptor BKR2 de la BK<sup>(142)</sup>.

#### **11.3.1-) Terapia de reemplazo de la actividad del C1-INH: Plasma Fresco Congelado y concentrados de C1-INH (aspectos de riesgo de transmisión viral)**

La molécula C1-INH inactiva varias proteasas como el FXII y la calicreína del sistema de contacto. Landerman y Donaldson<sup>(143,144)</sup> fueron quienes a principios de los años 1960's observaron la falta de actividad inhibitoria de la calicreína en pacientes con AEH-C1-INH.

Tras la observación de que los pacientes con AEH-C1-INH eran deficientes en la proteína C1-INH, pareció obvio que debían ser tratados sustituyendo la actividad de la proteína deficiente. Por tal razón, se comenzó a tratar con PFC a los pacientes con AEH-C1-INH y AEA que padecían un ataque agudo. Jaffe et al<sup>(75)</sup> describió la administración de 2 unidades de PFC (200 mL) 1-12 horas antes del factor potencialmente desencadenante de AE. Debido a que la dosis utilizada en las coagulopatías de PFC-SD era 10 mL/kg por regla general, se utilizó la

misma en el AEH-C1-INH<sup>(117)</sup>. Además, no había otro tratamiento efectivo en la mayoría de los países (incluidos EE.UU. y Australia)<sup>(145,146)</sup>.

Aunque el PFC-SD ha probado ser eficaz en la PCP, su empleo en el ataque agudo puede ser peligroso empeorando el AE debido a que contiene otros sustratos diferentes al C1-INH. La BK, el principal agente responsable del AE, es liberada por el HMWK presente en el plasma normal. Con la infusión del PFC-SD se proporciona HMWK, siendo esta la principal razón del empeoramiento que puede sufrir el paciente. Por otra lado, el riesgo de transmisión viral desaconseja su utilización cuando existen otro tipo de productos comerciales<sup>(147,148)</sup>.

Prematta et al<sup>(146)</sup> ahondó en la falta de datos que demostrasen las ventajas del PFC-SD suficientes al revisar su propia práctica clínica y la literatura hasta entonces publicada. La evidencia encontró que no podía confirmar la teoría de que el PFC-SD podía exacerbar la sintomatología y precipitar un ataque de AE. Al contrario, pareció ser seguro y eficaz en la profilaxis quirúrgica y el tratamiento de ataque agudo.

El C1-INH es una glicoproteína de 104 kDa, que inhibe componentes del sistema de complemento, del sistema de contacto y de la fibrinólisis<sup>(39)</sup>. El pdhC1INH es considerado como el tratamiento de la primera línea para el tratamiento del ataque agudo y la PCP (y eventualmente en PLP) en numerosos consensos<sup>(65,70)</sup>.

El pdhC1INH es una alternativa más ventajosa que el PFC-SD. Aunque exista el riesgo de transmisión de microorganismos al ser un derivado plasmático, en los años 1970's comenzó en Europa la preparación más purificada de la proteína deficiente<sup>(149)</sup>. El riesgo ha sido reducido por múltiples inactivaciones virales y diferentes pasos "de retiro" como crioprecipitación, cromatografía y pasteurización; la nanofiltración ha sido añadida recientemente por la FDA para aprobar el concentrado de C1-INH.

Otra ventaja del pdhC1INH es la rapidez de sustitución de la actividad del C1-INH que falta debido a la alta concentración en el producto fabricado: una unidad de preparado pdhC1INH es igual a la unidad que existe de C1-INH en 1 mL de plasma normal humano, que equivale a 270 mg ó 1,5  $\mu$ M/L de plasma<sup>(150)</sup>. Otra ventaja es que el pdhC1INH puede ser guardado en el domicilio del paciente para su autoadministración IV (tras una educación sanitaria adecuada) o en la sala de urgencias, evitando así los retrasos innecesarios para el comienzo del tratamiento<sup>(151-153)</sup>.

La utilización de productos humanos derivados del plasma induce al médico a la preocupación de la transmisión de agentes patógenos, especialmente virales. Más del 80% de los pacientes tratados con productos parcialmente purificados C1-INH (producido por Immuno Pharmaceuticals, Viena bajo el nombre comercial de C1Inactivator) fueron infectados por Virus de la Hepatitis C (VHC) en 1980 [aún cuando no se describió ningún paciente infectado por

Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)]. En el año 1986 se añadió la pasteurización en la preapricación pero aún así se describió un paciente infectado por VHC<sup>(154)</sup>. Immuno Pharmaceuticals fue comprada por Baxter Pharmaceuticals, que en el año 2003 interrumpió la fabricación de C1Inactivator<sup>(155)</sup>.

El pdhC1INH Berinert® (CSL Behring, Marburgo, Alemania) ha sido utilizado en Europa y Canadá durante más de 20 años, existiendo una amplia experiencia en cuanto a su seguridad y tolerabilidad. La primera licencia la obtuvo en Alemania en 1985, habiendo sido aprobado un producto similar no pasteurizado en ese país en 1979<sup>(150)</sup>. Es obtenido del plasma humano, como su propio nombre indica (pdhC1INH) estando sujeto a rigurosas medidas de seguridad como: a) selección de donantes; b) pruebas en cada donación mediante PCR de ácidos nucleicos de Virus de la Hepatitis A (VHA), VHB, VHC, VIH y Parvovirus B19; y c) pasteurización. Posteriormente el producto es purificado por precipitación y cromatografía, filtrado estéril, y liofilizado sin conservantes. Desde el año 2004, se ha desarrollado una formulación de Berinert® pudiendo ser almacenado sin refrigeración a temperatura ambiente por debajo de 25°C<sup>(156)</sup>. Se recomienda no agitar el producto durante el proceso de reconstitución para que no se desnaturalice la proteína. Su administración es IV por vía venosa periférica, durante más de 10 minutos por regla general.

No se ha descrito ningún caso de transmisión viral con Berinert® desde su introducción en enero de 1985 habiéndose publicado pocos efectos adversos. De hecho sólo 30 acontecimientos adversos se comunicaron entre 1985 y 2003, de los que sólo 10 estaban directamente relacionados con el tratamiento en unos 100 millones de unidades administradas. Los efectos adversos descritos incluyen reacciones anafilactoides (más probablemente relacionadas con su administración demasiado rápida o a baja temperatura), formación de Ac inhibidores, enrojecimiento local en el lugar de administración, reacciones generalizadas como fiebre o escalofríos y cefalea<sup>(150)</sup>.

De Serres et al<sup>(150)</sup> revisaron en varios estudios la eficacia y seguridad de Berinert®. En una serie de 30 pacientes con AEH-C1-INH que recibían profilaxis a largo plazo con pdhC1INH 2-3 veces por semana, no se encontró seroconversión frente a VHA, VHB, VHC, Virus de la Hepatitis G (VHG) ni VIH<sup>(157)</sup>. Tampoco Börk<sup>(107)</sup> objetivó seroconversión viral en pacientes que sufrieron 193 ataques laríngeos tratados con Berinert®.

Agostoni<sup>(111)</sup> de forma retrospectiva estudió a 235 pacientes con AEH-C1-INH y AEA-C1-INH. En dicho estudio se trataron 67 ataques laríngeos y 15 ataques abdominales con diferentes concentrados de C1-INH (500 a 1.500 UI) alcanzándose una regresión sintomatológica a los 30-90 minutos, encontrándose un solo caso de efecto adverso.

La FDA aprobó Berinert® en septiembre de 2009 para el tratamiento de ataques de AE en adolescentes y adultos diagnosticados de AEH-C1-INH<sup>(158)</sup>. Recientemente se desarrolló un nuevo preparado comercial de concentrado plasmático derivados de humanos nanfiltrado, que denominaremos nfC1INH, cuyo nombre comercial es Cinryze®. Junto con la pasteurización se une la doble-nanofiltración a través de filtros de 15 nm, aumentando la seguridad del paciente por cuanto excluye virus no envueltos y priones.

### **11.3.2-) Farmacocinética de los concentrados de C1-INH**

Martinez-Saguer et al<sup>(159)</sup> investigaron la farmacocinética de Berinert® en niños y adultos en el tratamiento de ataques agudos (terapia a demanda), y en adultos como terapia de reemplazo individual (administrado en el inicio temprano de los signos del ataque) de forma domiciliaria. La media de tiempo para alcanzar el pico de actividad plasmática tras su administración fue de 0,5 horas (30 minutos) en adultos como terapia de reemplazo individual; 1 hora (60 minutos) y 0,6 horas, en adultos y en niños como terapia a demanda, respectivamente. El aclaramiento fue de 1,1 mL/kg/hora y 1 mL/kg/hora en niños y adultos, respectivamente. El volumen de distribución (estado estable) era 50 mL/kg y 56,7 mL/kg para niños y adultos, respectivamente. Aunque las dosis medias aplicadas fueron similares en ambos grupos, se objetivó que la vida media en plasma de C1-INH era de 31,5 horas en niños y 33,3 horas en adultos que lo recibieron como terapia de reemplazo, y de 47,8 horas en adultos como terapia a demanda (ataque agudo). La diferencia en cuanto a la vida media en adultos que recibían Berinert® como tratamiento a demanda y como terapia de reemplazo fue importante. Los autores argumentaban que los pacientes que padecían una alta frecuencia de ataques graves (como eran los pacientes con terapia de reemplazo individual) presentaban un alto “turnover” (renovación) del pdhC1INH, con un catabolismo acelerado y menor vida media. Martinez-Saguer et al<sup>(159)</sup> lo investigaron durante un intervalo libre de ataques de más de 72 horas, mientras que Kunschall et al<sup>(160)</sup> lo realizó durante un intervalo libre de ataques de más de 24 horas (con diferentes concentrados plasmáticos de C1-INH) refiriendo una vida media similar (37,9 horas).

Además de las múltiples descripciones del empleo de 500-1.000 UI de Berinert® preprocedimiento quirúrgico, Lehmann et al<sup>(161)</sup> describió una profilaxis exitosa con 1.000 U antes y 500 U cada 6 horas en un paciente con cirugía de bypass coronario.

Alvarez<sup>(162)</sup> publicó el empleo de un concentrado plasmático de C1-INH diferente (C1-INH TIM3, Baxter Healthcare, Deerfield, IL, EE.UU.) en un paciente con AEH-C1-INH como profilaxis preprocedimiento de cirugía de bypass coronario. El paciente recibió 1.000 U una



hora antes de la cirugía y 1.000 UI una hora antes de la extubación (7 horas tras la cirugía) evitándose la activación incontrolada del sistema de complemento.

Martinez-Saguer et al<sup>(163)</sup> describieron una perfusión continua de Berinert® durante la cirugía en 3 casos, recibiendo 1.000 UI cada uno seguido de 0,5-1 UI/kg.

En el estudio IMPACT1 (ensayo clínico 1 internacional multicéntrico y prospectivo de Angioedema por déficit de C1 Inhibidor - International Multicenter Prospective Angioedema C1-inhibitor Trial 1) (realizado con Berinert® en ataques agudos) se objetivaron los siguientes parámetros farmacocinéticos: vida media de 32,7 horas; volumen de distribución de 0,43 dL/kg, y un aclaramiento plasmático de 0,92 mL/kg/hora. Estos resultados se obtuvieron de muestras tras ataques agudos abdominales y faciales<sup>(164)</sup>, en contraste con los estudios de Martinez-Saguer et al<sup>(159)</sup> realizados con muestras durante los intervalos sin ataques.

Los estudios realizados con rhC1INH muestran una vida media dosis dependiente, siendo de 3 horas ajustado a una dosis de 100 U/kg. Aunque sea muy similar a la del pdhC1INH, hay que tener en cuenta que el rhC1INH está altamente glicosilado afectando a su vida media y por tanto a su actividad funcional<sup>(121)</sup>.

### **11.3.3-) Eficacia de diferentes concentrados de C1-INH:**

En 1980, se publicaron dos series (13 y 8 pacientes con AEH-C1-INH)<sup>(165,166)</sup> con un concentrado plasmático de C1-INH (otro diferente al Berinert®) con buenos resultados en cuanto a la eficacia. Sin embargo, no fue hasta 16 años más tarde cuando se realizó el primer ensayo clínico doble ciego. Hasta entonces, De Serres et al<sup>(150)</sup> publicaron múltiples experiencias con el pdhC1INH.

#### **11.3.3.1-) Primer estudio doble ciego de pdhC1INH**

En el año 1996 se publicó el primer estudio doble ciego de pdhC1INH<sup>(167)</sup> (derivado de plasma humano tratado con vapor) (Immuno Pharmaceuticals, Viena, Austria) en pacientes con ataques graves que recibían tratamiento cada 3 días. Los niveles plasmáticos de C1-INH se incrementaban rápidamente tras la infusión del pdhC1INH (aproximadamente del 85% de los valores del rango de normalidad) junto a un lento incremento de C4, algo que no se modificaba en los pacientes tratados con placebo. Los niveles de C1-INH a las 24 horas eran menores del 70% cayendo al 48% tras 72 horas de la administración.

Los síntomas disminuyeron en el grupo que recibió tratamiento activo (60 % menos en ataques de localización cutánea/periférica de extremidades, larínge, abdominales, y abdominales

con extensión a área genitourinaria). El 75% de los pacientes del grupo de estudio experimentaron respuesta clínica a los 30 minutos de la mayor parte de infusiones de C1-INH, algo que no ocurría hasta muchas horas después en el grupo que recibió placebo. Los ataques de localización laríngea y abdominal respondieron mejor que los de localización en extremidades<sup>(167)</sup>.

El producto estudiado fue el preparado fabricado por Immuno Pharmaceuticals, que más tarde fue vendido a Baxter Pharmaceuticals. Se realizó un estudio fase III del concentrado Immuno-C1-INH (Baxter Healthcare) en ataques agudos de AE, que fracasó al no demostrar la mejoría en pacientes tratados con C1-INH comparados con los del grupo placebo. Este resultado fue probablemente debido al diseño experimental al haber un cruce a la hora entre C1-INH y placebo<sup>(142)</sup>.

#### **11.3.3.2-) Estudios realizados con pdhC1INH (Berinert®)**

Börk<sup>(107)</sup> publicó una serie de 517 episodios de AE laríngeo en 42 pacientes, de los cuales en 193 episodios en 18 pacientes se administraron 500 ó 1.000 UI de Berinert®, siendo eficaz en todos los AE laríngeos tratados.

El estudio IMPACT1 (multicéntrico internacional doble ciego controlado con placebo) comparó la eficacia (disminución del inicio de alivio sintomatológico) de Berinert® a dosis de 10 UI/kg y 20 UI/kg comparado con placebo en 125 pacientes diagnosticados de AEH-C1-INH con ataques abdominales o faciales de intensidad moderada o grave. Tras la administración de la medicación (activo o placebo) eran observados un mínimo de 4 horas y si no experimentaban una mejoría, recibían tratamiento de rescate.

Los pacientes que recibieron una dosis de 20 U/kg presentaron una reducción significativa en la mediana de tiempo del inicio del alivio sintomatológico en comparación con el grupo que recibió placebo (0,5 horas frente a 1,5 horas,  $P=0,0025$ ). La mediana de tiempo hasta la resolución completa de todos los síntomas también era considerablemente menor en el grupo tratado con 20 U/kg que el del grupo placebo (4,92 horas frente a 7,79 horas,  $P=0,0237$ ). En el grupo que recibió tratamiento activo a dosis de 10 UI/kg, la mediana de tiempo del inicio del alivio sintomatológico fue de 1,2 horas pero no era estadísticamente considerable diferente a la del grupo placebo.

El 87,1% de los pacientes padecían AEH-C1-INH tipo I. Un 79% de todos los pacientes sufrieron ataques de localización abdominal mientras que hasta un 20,2% sufrieron ataques faciales. Aunque no había diferencias estadísticas entre los efectos de tratamiento en ataques faciales y abdominales, la mediana de tiempo del inicio de alivio sintomatológico era más corta



para ataques abdominales. La eficacia era más alta para ataques graves que para los de intensidad moderada, pero cualquier diferencia no pudo ser demostrada estadísticamente. El rebrote de AE no existía al constatare que ninguno de los pacientes que recibió 20 U/kg de Berinert® sufrió un nuevo ataque antes de la resolución completa del ataque anterior.

Se realizó un seguimiento en cuanto a serologías virales y acontecimientos adversos durante las 12 semanas siguientes a la administración del tratamiento. No se observaron seroconversiones frente al VIH, VHB ni Parvovirus B19. Aunque no se describieron acontecimientos adversos serios dentro de las primeras 4 horas tras el tratamiento, más tarde 4 pacientes padecieron 9 episodios de exacerbación del AE<sup>(168)</sup>.

Es sorprendente la inexistente significación estadística entre el grupo que recibió 10 U/kg frente al grupo placebo en cuanto al tiempo del inicio del alivio sintomatológico, ya que durante 25 años de experiencia se han utilizado dosis similares o menores con buenos resultados.

El ensayo clínico 2 internacional multicéntrico y prospectivo de Angioedema por déficit de C1 Inhibidor (International Multicenter Prospective Angioedema C1-inhibitor Trial 2 - IMPACT2 (ensayo clínico abierto prospectivo)<sup>(169-171)</sup> realizado en 975 ataques de diferentes localizaciones en 57 pacientes a dosis de 20 UI/kg mostró una mediana de inicio del alivio sintomatológico de: 15 minutos para ataques laríngeos, 20 minutos para ataques abdominales, 28 minutos para ataques faciales y 31 minutos para ataques cutáneos-periféricos. No se describieron acontecimientos adversos serios.

Más tarde se incorporó la nanofiltración siendo aprobado por la EMA como PCP en niños y adultos en el año 2013<sup>(172)</sup>. En el año 2009, la FDA aprobó la indicación de Berinert® en el tratamiento de ataques agudos de localización abdominal y facial en adolescentes y adultos diagnosticados de AEH-C1-INH<sup>(173)</sup>.

### **11.3.3.3-) Estudios realizados con nfC1INH (Cinryze®/Cetor®)**

La Cruz Roja en Amsterdam (actualmente Sanquin Plasma Product) desarrolló en el año 1974 el primer método de preparación a gran escala de C1-INH. Más tarde, en 1986, se añadió un paso adicional de inactivación viral al proceso de fabricación. El producto (bajo el nombre comercial de Cetor®) ha estado en el mercado de los Países Bajos desde 1997, siendo adquirido más tarde por Lev Pharmaceuticals para su comercialización en EE.UU. añadiendo a Cetor® una doble-nanofiltration para realzar el perfil de seguridad viral. Esta versión nanofiltrada de Cetor® es comercializada en EE.UU. bajo el nombre de Cinryze®, que fue el que más tarde se exportó

al resto de la UE (incluida España). Es fabricado por Sanquin en Países Bajos utilizando plasma de donantes estadounidenses, siendo estable a temperatura ambiente (no mayor de 25°C).

Más tarde, Lev Pharmaceuticals fue adquirida por ViroPharma Incorporated, una empresa especializada en la comercialización de productos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. En octubre de 2008, Cinryze® recibió la aprobación por parte de la FDA para la profilaxis de ataques de AE en pacientes adolescentes y adultos diagnosticados de AEH-C1-INH, siendo en junio de 2009 cuando la FDA lo aprueba para la autoadministración siempre y cuando los pacientes hayan sido correctamente entrenados por personal sanitario.

En marzo de 2010, Cinryze® obtiene la aprobación Europea tanto para profilaxis como para tratamiento del ataque agudo de AEH. Además, ViroPharma Incorporated anunció el inicio de dos estudios abiertos fase II: uno para evaluar la seguridad, farmacocinética y farmacodinamia de la administración SBC frente a la IV; y otro con el objetivo de evaluar dosis en niños menores de 12 años con crisis agudas<sup>(174)</sup>. Recientemente, ViroPharma Incorporated ha sido adquirida por Shire HGT (Zug, Suiza).

A continuación se describen los resultados de los dos ensayos aleatorizados con nfC1INH para el manejo del AEH. Un estudio evalúa su empleo en ataques agudos, y otros “reports” (informes) su empleo como profilaxis. Sesenta y ocho pacientes que sufrían ataque de intensidad grave fueron aleatorizados para recibir 1.000 de nfC1INH (36 pacientes) o placebo (35 pacientes). Si no experimentaban un alivio significativo dentro de los 60 minutos siguientes, entonces el paciente recibía una segunda dosis del mismo medicamento de estudio que habían recibido al principio. La mediana del tiempo del inicio del alivio inequívoco de síntomas era considerablemente menor en el grupo tratado con nfC1INH (2 horas) que en el grupo de placebo (4 horas) ( $P=0,026$ ). Además, la mediana de tiempo hasta la resolución completa fue menor estadísticamente significativa en el grupo tratado con nfC1INH que en el grupo placebo ( $P=0,004$ ). No obstante, la eficacia del nfC1INH no variaba según la localización del ataque.

El segundo estudio<sup>(175)</sup> evaluó la eficacia y seguridad del nfC1INH como PLP (tratamiento de mantenimiento) de los ataques de AE. Veintidós pacientes que sufrían ataques frecuentes fueron tratados con 1.000 de nfC1INH o placebo 2 veces por semana durante 12 semanas, recibiendo después el otro tratamiento durante otras 12 semanas. Se objetivó que la frecuencia de ataques disminuyó de forma significativa durante los períodos de tratamiento (6,26 contra 12,73;  $P<0,0001$ ).

En la actualidad, Viropharma ha sido adquirida por Shire.

En el año 2008, la FDA aprobó la indicación de Cinryze® como PLP en pacientes con AEH-C1-INH<sup>(176)</sup>, mientras que en el año 2011, aprobó su comercialización para PLP, pero

también como PCP y tratamiento del ataque agudo en pacientes adolescentes y adultos diagnosticados de AEH-C1-INH<sup>(177)</sup>.

#### **11.3.3.4-) Estudios realizados con rhC1INH (Rhucin®/Ruconest®)**

El rhC1INH Conestat-alfa (Rhucin®, Pharming Technologies BV, Leiden, the Netherlands) es un concentrado de C1-INH recombinante producido en leche de conejas transgénicas preaprado para su administración IV. Van Doorn et al<sup>(178)</sup> demostraron que la vida media es de aproximadamente 3 horas tras la infusión de 100 U/kg de rhC1INH.

Choi et al<sup>(122)</sup> en un ensayo abierto fase II de rhC1INH demostró un comienzo de alivio sintomatológico dentro de la primera hora (mediana de 30 minutos), con un período de tiempo de síntomas mínimos entre 6 y 12 horas tras la administración. No se encontraron recaídas tardías.

Se han realizado dos estudios fase III para el tratamiento de ataques agudos de AE con rhC1INH en pacientes diagnosticados de AEH-C1-INH. Un estudio europeo aleatorio, doble ciego controlado con placebo, trató con 100 U/kg de rhC1INH a 32 pacientes, pero tuvo que ser detenido antes de completarlo por motivos éticos: Había una fuerte diferencia significativa en la mediana del inicio del alivio sintomatológico para el grupo rhC1INH frente al grupo (62 minutos frente a 508 minutos,  $P=0,0009$ ) así como en el tiempo de síntomas mínimos (480 minutos frente a 1.480 minutos,  $P=0,0038$ ).

El segundo estudio fase III estudio fue realizado en EE.UU. y Canadá en 39 pacientes con AEH-C1-INH recibiendo 50 ó 100 UI/kg de rhC1INH. La mediana en cuanto a inicio de alivio sintomatológico fue superiormente significativa para los grupos que recibieron tratamiento activo (68 minutos para el grupo de 100 UI/kg de rhC1INH; 122 minutos para el grupo de 50 UI/kg de rhC1INH, y 258 minutos para el grupo placebo). El tiempo de síntomas mínimos también considerablemente fue menor tras el tratamiento activo con rhC1INH (245 minutos para el grupo de 100 UI/kg de rhC1INH; 247 minutos para el grupo de 50 U/kg de rhC1INH, y 1.101 minutos para el grupo placebo).

No se describieron respuestas inmunoalergológicas o clínicamente relevantes en los dos estudios, aunque existe riesgo de reacciones anafilácticas por la presencia de proteínas de conejo o diferencias en la glicosilación<sup>(179)</sup>.

La naturaleza de los productos recombinantes elimina el riesgo de transmisión de microorganismos patógenos, siendo otra ventaja que el suministro puede incrementarse a demanda.

La vida media corta del rhC1INH puede hacer que sea menor para el empleo profiláctico, sobretudo en la profilaxis a largo plazo o tratamiento de mantenimiento<sup>(180)</sup>.

La EMA aprobó la utilización de rhC1INH (Ruconest®, Pharming Group NV, Leiden, Países Bajos; SOBI, Estocolmo, Suecia) como tratamiento del ataque agudo de AE en pacientes mayores de 18 años<sup>(181)</sup> aunque aún no ha sido comercializado en España. La sustancia activa se denomina “conestat alfa”, obteniéndose por purificación de leche de conejas transgénicas en las que se ha insertado el gen humano *C1NH*. Posee una menor vida media (3 horas) que el pdhC1INH, con el que comparte una potencia inhibitoria similar y alta analogía estructural. En el año 2014, la FDA lo aprobó para la misma indicación que la EMA<sup>(182)</sup>.

La posología eficaz del rhC1INH demostrada mediante ensayos clínicos varía de 50 UI/kg a 100 UI/kg<sup>(122,183)</sup>, habiéndose aprobado la dosis de 50 UI/kg<sup>(181)</sup> por la EMA en octubre de 2010. Las ventajas del producto son la producción a gran escala (al ser recombinante obtenido en conejas transgénicas, uno de los mamíferos con mayor reproducción) y la falta de transmisión de enfermedades infecciosas (que son inherentes a los derivados plasmáticos humanos)<sup>(184)</sup>. El inconveniente es el riesgo potencial inmunogénico de producción de anticuerpos neutralizantes y/o reacciones alérgicas, habiéndose descrito una anafilaxia en una paciente con alergia a epitelio de conejo en un ensayo clínico fase I<sup>(185)</sup>. rhC1INH ha demostrado buen perfil de seguridad y eficacia en otros ensayos clínicos<sup>(186)</sup>, aunque todavía se tiene poca experiencia en su utilización.

### **11.3.2-) Tratamiento del ataque agudo: inhibición de la generación de Bradicina por bloqueo de la enzima calicreína**

Ecalantida (DX-88, EPI-KAL-2) (Kalbitor®, Dyax, Cambridge, Massachusetts, EE.UU.) es un péptido de unos 60 aa, inhibidor selectivo de la calicreína plasmática, obtenido por ingeniería recombinante diseñado a partir de variantes del primer dominio Kunitz del LACI (inhibidor de la coagulación asociado a lipoproteína humana) y seleccionado por una técnica de expresión en fagos de una biblioteca de péptidos por Dyax Corp (Cambridge, Massachusetts, EE.UU.)<sup>(187)</sup>. Se produce en la levadura *Pichia pastoris*. Actualmente, está comercializado en EE.UU. para el tratamiento del ataque agudo de AE en pacientes de edad mayor o igual a 16 años diagnosticados de AEH-C1-INH. La dosis recomendada para tratar un ataque es 30 mg, administrados en tres inyecciones de 10 mg por vía SBC. El nivel máximo de ecalantida se alcanza a las 2 ó 3 horas tras su administración, siendo su vida media menos de 2 horas<sup>(188)</sup>.

Se han completado ensayos clínicos fase I en voluntarios sanos y ensayos clínicos fase II y III en el tratamiento de ataques agudos de AE (EDEMA0<sup>SM</sup>, EDEMA1<sup>SM</sup>, EDEMA2<sup>SM</sup>,

EDEMA3® y EDEMA4®<sup>(120,189-191)</sup>. Los primeros ensayos clínicos se realizaron con una formulación para administración IV, con una vida media en voluntarios sanos de 1,5-1,7 horas con las dosis de 40-80 mg. Posteriormente, se desarrolló una formulación SBC, con una vida media de 2 horas. Ambas deben almacenarse a -20°C<sup>(192)</sup>.

Se han desarrollado tres ensayos clínicos fase I en voluntarios sanos, con una única administración de DX-88 comparada con placebo o exposición repetida. En estos estudios, el DX-88 fue bien tolerado y únicamente se produjo una prolongación del TTPA (tiempo parcial de tromboplastina activada) a dosis altas (80 mg), sin repercusión clínica (no aumento de riesgo de sangrado) y que posteriores estudios atribuyen a ser un índice de actividad del fármaco<sup>(193)</sup>.

En EDEMA0<sup>SM</sup> (EDEMA: Evaluation of DX-88's Effects in Mitigating Angioedema), un ensayo clínico fase II abierto, se trataron ataques abdominales y periféricos de pacientes con AEH-C1-INH y AEA-C1-INH<sup>(194)</sup>. En EDEMA1<sup>SM</sup>, un ensayo clínico en fase IIb, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, en pacientes con AEH-C1-INH, se estudió la tolerancia y eficacia de 4 dosis diferentes del fármaco (5, 10, 20 y 40 mg/m<sup>2</sup> IV) frente a placebo. EDEMA2® consistió en un estudio abierto de exposición repetida de DX-88 (5, 10, 20 mg/m<sup>2</sup> IV y 30 mg SBC).

En resumen, en los tres primeros ensayos clínicos completados (EDEMA0<sup>SM</sup>, EDEMA1<sup>SM</sup> y EDEMA2®) se trataron más de 280 ataques moderados o graves, en diferentes localizaciones (abdominal, periférico o laríngeo o combinados) en pacientes de edad mayor o igual a 10 años (124 pacientes con AEH-C1-INH y 2 con AEA-C1-INH)<sup>(195)</sup>. La mediana del “tiempo para la mejoría” fue: 50 minutos (EDEMA0<sup>SM</sup>), 30,5 minutos (EDEMA1<sup>SM</sup>) y 28 minutos (EDEMA2®). El 72,5% de los pacientes refirieron mejoría a las 4 horas frente a un 25% con placebo (EDEMA1<sup>SM</sup>;  $P=0,0169$ , test exacto de Fisher). El mantenimiento de la respuesta (no recidiva en las 24 horas) se alcanzó en el 83% de pacientes<sup>(192)</sup>.

El ensayo clínico multicéntrico fase 3 (EDEMA3®)<sup>(195,196)</sup>, consta de dos fases: una fase doble ciego, controlado con placebo, en la que se recibía una dosis única SBC de 30 mg de DX-88 o placebo, seguido de una fase abierta de administración repetida de DX-88. Se trataron 36 ataques con DX-88 y el mismo número con placebo. El DX-88 fue eficaz con una significación  $P<0,05$  según el TOS (medida de la mejoría general tras el tratamiento o Treatment Outcome Score), el MSCSS (medida de la gravedad de ataques de AEH o Mean Symptom Complex Severity Score) y el TSI (tiempo de mejoría significativa o Time to Significant Improvement). En el ensayo clínico EDEMA3®, la medida de la respuesta terapéutica en 72 pacientes utilizando la escala TOS fue de 4 horas. Los pacientes tratados con ecalantida tenían un TOS de  $49,5\pm 59,4$  comparado con las  $18,5\pm 67,8$  del grupo que recibió placebo ( $P=0,037$ ). La mejoría en términos de TOS se mantenía a las 24 horas ( $44,3\pm 70,4$  frente al  $-0,5\pm 87,9$ ,  $P=0,044$ )<sup>(192)</sup>. En

un análisis interno de la fase de extensión abierta (119 ataques tratados en 49 pacientes) la mediana del “tiempo hasta el inicio de la mejoría general” fue de 52 minutos. La mejoría de síntomas se detectó en todas las localizaciones (laríngea, abdominal y periférica) a las 4 y 24 horas<sup>(197)</sup>.

En el ensayo clínico EDEMA4<sup>®</sup>, la medida de la respuesta terapéutica en 96 pacientes utilizando la escala MSCS fue de 4 horas. Los pacientes tratados con ecalantida tenían una disminución en la escala sintomatológica a las 4 horas de 0,81 comparado con la disminución de 0,37 en del grupo que recibió placebo ( $P=0,01$ ). A las 24 horas, la media de score de síntomas disminuyeron 1,5 en el grupo tratado con ecalantida por 1,1 en el grupo tratado con placebo ( $P=0,039$ )<sup>(198)</sup>.

No se observaron diferencias significativas en la respuesta al ecalantida en cuanto a la localización del AE. Aquellos pacientes que recibieron el tratamiento relativamente tarde (6-8 horas) tuvieron menos ventajas de resolución sintomatológica que los que se administró en fases más tempranas del ataque<sup>(199)</sup>.

El perfil de seguridad de ecalantida era similar al del placebo tal y como se objetivó en el estudio EDEMA4<sup>®</sup>. Los acontecimientos adversos más comunes (náuseas, cefalea y vértigo) eran leves o moderados, ocurriendo tanto en grupo de placebo como de ecalantida en proporción similar. En el grupo de tratamiento activo no se describió ningún síntoma sugestivo de hipersensibilidad. Sin embargo, se han descrito reacciones anafilácticas en algunos pacientes que han utilizado el preparado comercial<sup>(199)</sup>.

En EDEMA0<sup>SM</sup> una paciente presentó una reacción anafiláctica durante la administración IV<sup>(200,201)</sup>. En los otros cuatro ensayos (EDEMA1<sup>SM</sup>, EDEMA 2<sup>®</sup>, EDEMA3<sup>®</sup> y EDEMA4<sup>®</sup>) ocurrieron reacciones agudas inmediatas tras la administración de DX-88 en otros 10 pacientes, de los que 2 recibieron dosis posteriores toleradas y sin disminución de la eficacia clínica<sup>(195)</sup>. También se describen reacciones locales infrecuentes transitorias consistentes en eritema en la zona de inyección.

### **11.3.3-) Tratamiento del ataque agudo: inhibición de la generación de Bradicinina por bloqueo de su receptor**

El acetato de icatibant (Firazyr<sup>®</sup>, Jerini, Berlín, Alemania – más tarde Shire Laboratorios) es decapeptido sintético antagonista competitivo selectivo del BKR2, que contiene cinco aa artificiales que le confieren resistencia a peptidasas. Su administración es SBC en una sola dosis de 30 mg, alcanzado una concentración máxima en 30 minutos, con una vida

media de 1-2 horas<sup>(202,203)</sup>. Está indicado en el ataque agudo de AE en pacientes con AE mediado por BK.

En un ensayo clínico fase I, controlado con placebo, se estudió la dosis adecuada y el tiempo de administración. Para ella se utilizó un test de provocación con BK, seguido de la administración de diferentes dosis de icatibant IV o SBC. La formulación SBC tiene similares características farmacocinéticas y de eficacia y es estable a temperatura ambiente durante un año<sup>(204)</sup>.

En un ensayo abierto fase II se trataron 8 ataques de 8 pacientes con AEH-C1-INH, demostrándose eficaz en todos ellos<sup>(205)</sup>. En un estudio de seguimiento de esta fase II se analizó la eficacia de 5 dosis diferentes de icatibant IV o SBC en 20 ataques de 15 pacientes. El tiempo hasta el inicio de la mejoría expresado como mediana fue 1,5 horas (0,4 mg/kg IV durante 2 horas); 1,42 horas (0,4 mg/kg IV durante 30 minutos); 1,13 horas (0,8 mg/kg IV durante 30 minutos); 0,58 horas (30 mg SBC); 0,45 horas (45 mg SBC) y 34 horas en los controles históricos de ataques no tratados. Cuatro ataques recidivaron antes de las 24 horas y otro a las 27 horas<sup>(204)</sup>.

Se han realizado varios ensayos clínicos fase III<sup>(110,206,207)</sup>: FAST-1 y FAST-2 (FAST: For Acute Subcutaneous Treatment). El estudio FAST-1 comparó una única dosis SBC de icatibant 30 mg con placebo en 56 pacientes. En el estudio FAST2, 74 pacientes recibieron icatibant o ácido tranexámico por vía oral (VO). Una vez completada la aleatorización, los pacientes de ambos estudios podían recibir icatibant de forma abierta (Open Label extensión). Un paciente recibió icatibant como tratamiento de 38 ataques. En FAST-1, la mediana del tiempo hasta el inicio de la mejoría sintomática relevante fue de 2,5 horas para icatibant frente a 4,6 horas para placebo. Aunque los resultados son clínicamente relevantes, no alcanzó significación estadística. Sin embargo, en FAST-2 la mediana del tiempo hasta el inicio de la mejoría sintomática relevante fue de 2 horas para icatibant frente a 12 horas para ácido tranexámico ( $P<0,001$ ). En el análisis estadístico combinado de FAST-1 y FAST-2 icatibant produjo una reducción significativa en el tiempo hasta el inicio de la mejoría clínica significativa ( $P<0,001$ ). Entre el 85-92% de los ataques se controlaron con una única dosis de icatibant; entre el 7,4-11,9% requirieron dos dosis, y entre 0,8-2,8% requirieron tres dosis. Icatibant ha sido eficaz en el tratamiento de los ataques laríngeos<sup>(110)</sup>.

El FAST-3 es un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos de 98 pacientes adultos con una mediana de edad de 36 años. Los dos brazos eran: placebo o acetato de icatibant 30 mg por vía SBC. La variable principal fue el tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas evaluado mediante una escala analógica visual (EVA) compuesta por 3 elementos que consiste en evaluaciones de la hinchazón cutánea, dolor cutáneo y dolor



abdominal. La Tabla 3 muestra los resultados de eficacia del estudio FAST-3. Icatibant produjo una reducción significativa en el tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas ( $P<0,001$ ), en el tiempo hasta el alivio casi completo de los síntomas ( $P=0,012$ ), en el tiempo hasta la mejoría inicial de los síntomas (según el sujeto) ( $P<0,001$ ) y según el investigador ( $P<0,001$ )<sup>(208,209)</sup>.

## **12-) Nuevas opciones terapéuticas: fármacos en desarrollo para el tratamiento del Angioedema mediado por Bradicinina**

Existen cinco nuevas opciones de tratamiento del AEH-C1-INH que están en desarrollo, todas con el objetivo común de inhibir la formación de BK, ya que es el mediador final común:

- CSL830 - pdhC1INH (Berinert®) administrado por vía subcutánea
- nfc1INH (Cinryze®) combinado con hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20) administrado por vía subcutánea
- BCX4161 (pequeña molécula inhibitoria de la calicreína plasmática administrada por VO)
- DX-2930 (anticuerpo monoclonal recombinante humano inhibidor de la calicreína plasmática administrada por vía SBC)
- un anticuerpo neutralizante anti-factor XIIa.

### **12.1-) CSL830 - pdhC1INH (Berinert®) por vía subcutánea**

Se ha realizado un ensayo clínico abierto, que evalúa diferentes dosis, de brazos cruzados (Clinical Study for Optimal Management in Preventing Angioedema with Low-Volume Subcutaneous C1-inhibitor Replacement Therapy - COMPACT® fase II) en 18 pacientes diagnosticados de AEH-C1-INH tipo I y II que recibieron dosis subcutáneas de 1.500 UI, 3.000 UI y 6.000 UI de CSL830, una nueva formulación pasteurizada y nanofiltrada de C1-INH (pnfC1INH; Berinert®, Marburgo, Alemania) a una concentración final de 500 UI/mL (mientras que la del Berinert® comercializada es 50 UI/mL)<sup>(210)</sup>. Dicho estudio concluye que la terapia de reemplazo mediante CSL830 produce un aumento fiable dosis dependiente de los niveles de funcionalidad de C1-INH en pacientes con grado leve y moderado de AEH-C1-INH. Además, los niveles de antigenicidad de C1-INH se mantienen constantes y fijos como para ser eficaces en la prevención de ataques de AE. La administración de CSL830 de forma subcutánea es segura y bien tolerada por parte de los pacientes. Estos resultados apoyaron la realización de estudios de eficacia y seguridad con CSL830 en la PLP de pacientes en estadio grave de la enfermedad<sup>(210)</sup>. En la actualidad se están finalizando los estudios con CSL830 para PLP en AEH-C1-INH.



El tamaño de una proteína transportada dentro del cuerpo, ya sea vía linfática o a través de los capilares, afecta a su biodisponibilidad. La proteína C1-INH de 105 kDa es transportada por los vasos linfáticos<sup>(211,212)</sup>. El dato del 44% de la biodisponibilidad de CSL830 administrado de forma subcutánea era similar al observado en el estudio piloto PASSION que utiliza el pdhC1INH Berinert® de forma IV<sup>(213)</sup>. Los motivos que podrían explicar la relativamente baja biodisponibilidad podría ser debido a la degradación o consumo en el lugar de inyección o durante su transporte por los vasos linfáticos. Se conoce que el C1-INH es rápidamente metabolizado en pacientes con AEH-C1-INH, evidenciado por las concentraciones plasmáticas reducidas en torno al 5-31% en pacientes con AEH-C1-INH tipo I. Este dato contrasta con la mayor parte de deficiencias de otras proteínas plasmáticas heredadas de forma heterocigótica, cuyos niveles se sitúan en torno al 50% de los niveles de proteína normales<sup>(212)</sup>. Además, la vida media del C1-INH de origen exógeno es más baja a mayor gravedad de la enfermedad y si es determinada durante el ataque<sup>(214)</sup>.

Asimismo, se necesitan estudios clínicos donde se evalúe la eficacia y seguridad de CSL830 en la PCP en general, y en los procedimientos médicos invasivos o quirúrgicos (dentro de los cuales están los POEMOs) en particular.

## **12.2.- nfC1INH (Cinryze®) combinado con rHuPH20 por vía subcutánea**

Aunque no es un principio activo en sí para el tratamiento del AE mediado por BK, merece un apartado inicial, por ser el vehículo para las formulaciones subcutáneas de Cinryze®. rHuPH20<sup>(215)</sup> es una proteína recombinante humana con moderada inmunogenicidad, que no afecta a la eficacia del fármaco con apenas efectos adversos. Se han descrito la presencia de anticuerpos frente a rHuPH20 en sujetos sanos no expuestos a la proteína. Actualmente, la FDA está evaluando el riesgo potencial del efecto a largo plazo de anticuerpos anti-tHuPH20 que se ha descrito en otros estudios que no implicaban a la molécula C1-INH. Las características funcionales de anticuerpos preexistentes y los anticuerpos inducidos por el tratamiento son similares. Se han realizado estudios con diferentes fármacos: inmunoglobulinas humanas<sup>(216,217)</sup>, insulina<sup>(218)</sup>, ondansetrón<sup>(219)</sup>, rituximab<sup>(220)</sup>, trastuzumab<sup>(220,221)</sup>, tocilizumab<sup>(222)</sup>, ceftriaxona<sup>(223)</sup> y opiáceos<sup>(224)</sup>. Por lo tanto, rHuPH20 es una opción terapéutica en la formulación de grandes moléculas y fluidos para su absorción por vía subcutánea como alternativa a la vía IV.

ViroPharma (actualmente propiedad de Shire HGT, Zug, Suiza) ha completado un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de grupos cruzados, fase II para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de Cinryze® administrado por vía subcutánea con hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20) para prevenir ataques de AE en pacientes diagnosticados de

AEH-C1-INH<sup>(218)</sup>. El volumen administrado es menor para dicha formulación. En la actualidad, se ha desechado la unión a hialuronidasa, estudiándose como PLP sin unión a la misma.

### **12.3-) BCX4161 – Inhibidor de la calicreína plasmática por vía oral**

Se han descrito una serie de pequeñas moléculas que inhibían potencialmente la actividad in vitro de la calicreína<sup>(225)</sup>. BCX4161 es una pequeña molécula inhibitoria de la calicreína que se administra por VO que esta siendo desarrollada por BioCryst Pharmaceuticals Ltd. (Durham, NC, EE.UU.) Los estudios preclínicos han mostrado que es un inhibidor potente y específico de la calicreína plasmática. Recientemente, se ha iniciado un ensayo clínico fase IIa, aleatorizado, controlado con placebo, de brazos cruzados en dos períodos, con BCX4161 [OPuS-1 (Oral ProphylaxiS-1)] en pacientes diagnosticados de AEH-C1-INH<sup>(226)</sup>. Así, se probarán 400 mg 3 veces al día durante 28 días en 25 pacientes que padezcan una alta frecuencia de ataques de AE ( $\geq 1$  por semana). Los objetivos de OPU-1 es estimar la eficacia en la reducción de la frecuencia de ataques de AE y evaluar la seguridad y tolerabilidad de BCX4161 en pacientes con AEH-C1-INH.

### **12.4-) DX2930 – Inhibidor de la calicreína plasmática por vía subcutánea**

Se ha desarrollado un inhibidor de acción lenta de la calicreína plasmática por el Dyax Corp. (Burlington, Massachusetts, EE.UU.) DX-2930 es un anticuerpo monoclonal recombinante humano inhibidor de la calicreína plasmática para el tratamiento del AEH-C1-INH<sup>(227)</sup>. Los estudios preclínicos han revelado que la administración subcutánea de DX-2930 reduce el edema en modelos murinos<sup>(228)</sup>. DX-2930 se ha desarrollado como tratamiento profiláctico de acción lenta en la prevención de ataques de AE. DX-2930 ha sido estudiado en un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, de escalada de dosis en sujetos sanos, con el objeto de evaluar la seguridad y tolerabilidad<sup>(229)</sup>. La administración de una única dosis de DX2930 en sujetos sanos hasta 3 mg/kg por vía subcutánea ha sido bien tolerada. Los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos sugieren que su efecto biológico de acción lenta pueda ser útil en la PLP en pacientes diagnosticados de AEH-C1-INH<sup>(229)</sup>.

### **12.5-) Anticuerpos neutralizantes anti-Factor XIIa**

Recientemente, se ha desarrollado un anticuerpo neutralizante anti-factor XIIa<sup>(229,230)</sup>, estudiado por CSL Behring<sup>(231)</sup>. Durante la fase de desarrollo preclínica ha demostrado una inhibición de AE en modelos animales de AEH-C1-INH. Los datos preliminares farmacocinéticos indican que se necesitarán intervalos de administración menos frecuentes que las opciones terapéuticas que hay actualmente disponibles.

## (II) Objetivos

---





## **1-) Objetivo principal**

El objetivo principal del estudio es analizar la eficacia de la premedicación con andrógenos atenuados y/o concentrado plasmático de C1-Inhibidor en pacientes con angioedema hereditario por déficit de C1-Inhibidor como prevención de desarrollo de angioedema de vías respiratorias superiores en Procedimientos Odontoestomatológicos, Maxilofaciales y Otorrinolaringológicos.

## **2-) Objetivos secundarios**

Los objetivos secundarios son:

- 1.-) Analizar la seguridad de la premedicación con andrógenos atenuados y/o concentrado plasmático de C1-Inhibidor en Procedimientos Odontoestomatológicos, Maxilofaciales y Otorrinolaringológicos.
- 2.-) Elaboración de una clasificación del riesgo quirúrgico de desencadenamiento de ataques de angioedema de localización faringolaríngea, según el Procedimiento Odontoestomatológico, Maxilofacial y Otorrinolaringológico realizado y los conocimientos de los profesionales de Cirugía Oral y Maxilofacial.
- 3.-) Elaboración de un algoritmo terapéutico de Profilaxis a Corto Plazo en Procedimientos Odontoestomatológicos, Maxilofaciales y Otorrinolaringológicos.

## (III) Métodos







## **1-) Análisis de la seguridad de la premedicación con andrógenos atenuados y/o concentrado plasmático de C1 Inhibidor en Procedimientos Odontoestomatológicos, Maxilofaciales y Otorrinolaringológicos.**

### **1.1-) Diseño del estudio:**

Se trata de un estudio observacional, transversal y retrospectivo de ámbito nacional y unicéntrico.

El estudio se realizó de acuerdo con los principios contenidos en la Declaración de Helsinki<sup>(232)</sup> y en cumplimiento con la misma se procedió a obtener la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario La Paz de Madrid con número PI-1654. Como el estudio es retrospectivo y observacional, el CEIC no consideró necesario el consentimiento informado.

Por “procedimiento odontoestomatológico, maxilofacial y otorrinolaringológico” (POEMO) se entiende a todo aquel acto o conjunto de actos médicos invasivos o quirúrgicos coordinados y específicos, realizados por profesionales de la salud del área oral, maxilofacial y cuello para la consecución del diagnóstico correcto o el restablecimiento total o parcial de las funciones de las estructuras afectadas; entendiéndose por profesionales de dicho ámbito de acción a odontólogos, estomatólogos, cirujanos orales y maxilofaciales, y otorrinolaringólogos.

### **1.2-) Criterios de inclusión:**

- Pacientes con angioedema hereditario por déficit del Inhibidor de la C1 Esterasa (AEH-C1-INH), incluyendo tanto el tipo I como el tipo II
- Edad igual o mayor a 14 años.
- POEMOs realizados entre el 01 de febrero de 1996 y el 28 de febrero de 2009.
- En seguimiento en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

### **1.3-) Criterios de exclusión:**

- Pacientes con angioedema adquirido por déficit del Inhibidor de la C1 Esterasa (AEA-C1-INH).
- Pacientes con angioedema no histaminérgico hereditario y C1-INH normal y mutación en el gen *F12* (AEH-FXII).

- Pacientes con angioedema no histaminérgico hereditario y C1-INH normal sin mutación conocida en el gen *F12* con funcionalidad normal comprobada del C1-INH (AEH-D).
- Pacientes con angioedema desencadenado por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) (AEA-iECA).
- Pacientes con cualquier otro tipo de angioedema (AE) (histaminérgico o bradicinérgico) en los que no se haya demostrado un déficit de funcionalidad del C1-INH.
- Pacientes con AEH-C1-INH que estuvieran tomando agentes antifibrinolíticos como tratamiento de mantenimiento o Profilaxis a Largo Plazo (PLP) de ataques de AE, ya fueran de forma aislada o en combinación con andrógenos atenuados (AA).
- Pacientes con AEH-C1-INH que estuvieran recibiendo pdhC1INH de forma periódica como tratamiento de mantenimiento o PLP de ataques de AE, ya fuera de forma aislada o en combinación con AA.
- Pacientes que aún cuando hubieran sido diagnosticados de AEH-C1-INH estuvieran bajo los efectos de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) en el momento que se llevó a cabo el POEMO.
- Pacientes menores de 14 años de edad.

Los pacientes debían de cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con AEH-C1-INH en seguimiento en el Servicio de Alergia, del Hospital Universitario La Paz y se registraron los POEMOS realizados entre el 01 de febrero de 1996 y el 28 de febrero de 2009.

Se recopilaron las características demográficas (género, edad en la que fue llevado a cabo el POEMO), tipo de AEH-C1-INH, tratamiento de base o profilaxis a largo plazo, profilaxis preprocedimiento (incremento de dosis de AA, introducción de AA o administración de pdhC1INH) indicada por el médico, profilaxis preprocedimiento llevada a cabo en vida real y la realizada, grado de actividad de la enfermedad en el año previo al procedimiento y ocurrencia de AE faringo-laríngeo en las 48 horas siguientes.

Se definió como AEVAS por parte del médico que atendía al paciente cualquier episodio de AE que afectara a la lengua, faringe y/o laringe de acuerdo a los síntomas referidos por el paciente y descritos en la introducción. A continuación se detallan los síntomas (subjetivos) que se consideraron para diagnosticar el AEVAS:

- Dolor o prurito en la “garganta”
- Sensación de que "algo se ha atascado en la garganta"
- Sensación de “nudo en la garganta”

- Sensación de “opresión en la garganta”
- Disfagia
- Cambios en la voz
- Voz ronca o aguda
- Rugosidad de la voz
- Estridor
- Disnea
- Miedo a la asfixia
- Afonía
- Incapacidad para respirar, hablar o toser (el paciente puede señalar su “garganta” con los dedos pulgar e índice, siendo éste el signo universal de asfixia)
- Ansiedad y agitación

A todos los pacientes se les aconsejó en el plan de tratamiento emitido en cada consulta la pauta de profilaxis a corto plazo siguiente:

- Danazol 200 mg cada 8 horas, o estanozolol 2 mg cada 8 horas, desde 5 días antes y hasta 3 días después de la manipulación (si el procedimiento era programado y se disponía de tiempo suficiente)
- o
- Administrar 500-1000 UI de pdhC1INH intravenoso (IV) 1 hora antes, repitiendo si existe alguna complicación.
- o
- Si no se disponía de pdhC1INH administrar dos unidades de Plasma Fresco Congelado tratado con Solvente-Detergente (PFC-SD), si es posible 24 horas antes.

En todos los pacientes y POEMOs el pdhC1INH utilizado fue Berinert® (CSL-Behring, Marburgo, Alemania).

En la historia clínica se recogió el tratamiento real realizado por los pacientes profilaxis a corto plazo previo al POEMO, incluyendo el tipo de fármaco y dosis.

El grado de actividad de la enfermedad en cada paciente fue calculado retrospectivamente de acuerdo con el Algoritmo para el Diagnóstico, Terapéutica y Manejo del AEH<sup>(41)</sup> (Tabla V).

Gravedad del ataque		Puntuación
Ataque de intensidad mínima (afectación de la calidad de vida, pero sin interrupción de la actividad diaria normal).		0,5 para cada 24 horas
Ataque de intensidad moderada (afectación de la calidad de vida suficiente para reducir o afectar el desarrollo de la actividad diaria normal).		1 para cada 24 horas
Ataques de intensidad grave (incapacidad para trabajar o desarrollar la actividad diaria).		2 para cada 24 horas
Necesidad de tratamiento:		
- Tratamiento de emergencia; conservador, sustitutivo (C1-INH, PFC).		5 cada vez
- Tratamiento de emergencia: invasivo (intubación, traqueotomía).		25 cada vez
- Profilaxis a largo plazo durante más de 6 meses.		25
- Profilaxis a largo plazo durante 3 a 6 meses.		12,5
Puntuación	Clase	Grado
>30	1	Grave
21-30	2	Moderado
11-20	3	Leve
1-10	4	Mínimo
0	5	Asintomático

Tabla V: Criterios de evaluación de la gravedad del AEH-C1-INH<sup>(41)</sup> (Estos parámetros están determinados para el período de un año. La suma de las puntuaciones define la gravedad de la enfermedad para ese año).

Los pacientes eran revisados en el servicio de alergología, y en caso de ser detectado o comunicado algún problema odontoestomatológico o máxilofacial, se remitía al paciente a su odontólogo y/o se contactaba con el servicio de cirugía oral y maxilofacial del Hospital Universitario La Paz, quienes decidían el procedimiento a realizar.

De forma diferida se decidía la actitud a seguir preprocedimiento (inicio de profilaxis preprocedimiento con AA, incremento de la dosis de AA tomado como tratamiento de mantenimiento como profilaxis preprocedimiento y/o infusión de pdhC1INH). El pdhC1INH estaba disponible en el quirófano, en el servicio de alergología, y en el domicilio del paciente para que fuese llevado al odontólogo en caso de ser necesario. Se creó una base de datos con el programa Microsoft Office Excel 2007 para introducir los datos, que posteriormente fueron extrapolados al programa SPSS Statistics versión 17.0 para generar informes tabulares, gráficos y diagramas de distribuciones y tendencias, estadísticos descriptivos y análisis estadísticos complejos.

#### 1.4-) Estrategia de búsqueda de la información:

Se realizó una revisión bibliográfica de la Profilaxis a Corto Plazo (PCP) en procedimientos odontoestomatológicos, maxilofaciales y otorrinolaringológicos (POEMOs) y del riesgo de desarrollo de AE post-procedimiento en pacientes con AEH-C1-INH.

En cuanto a la estrategia de búsqueda cabe destacar:

- Base de datos: Se utilizaron las bases de datos “Pub Med” (URL disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), “EMBASE” (URL disponible en: <http://www.embase.com>) y la Cochrane (Cochrane Controlled Trials Register) (URL disponible desde la biblioteca Cochrane Plus en <http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.htm> ).
- Se utilizaron las palabras clave: Angioedema hereditario. Inhibidor de la C1 Esterasa. Edema de vía respiratoria superior. Procedimientos odonto-estomatológicos. Cirugía dental. Concentrado plasmático de C1 inhibidor humano. Bradicinina. Andrógenos atenuados. C1-inhibidor. Tratamiento. Algoritmo. Profilaxis a corto plazo. (Del inglés: Hereditary angioedema. C1 esterase inhibitor. Acute upper airway edema. Dental-oral procedures. Dental surgery. Plasma-derived human C1 inhibitor concentrate. Bradykinin. Attenuateds androgens. Short term prophylaxis. Treatment. Algorithm).
- Se acotó la búsqueda hasta el año 2017.

#### 1.5-) Hoja de recogida de datos

Se diseñó una hoja de recogida de datos (Anexo II). Se creó una base de datos en Excel para introducir los datos de los pacientes de forma anónima y facilitar el estudio estadístico posterior. Se garantizó la confidencialidad de cada paciente y POEMO cumpliendo las normas del CEIC. Se siguieron las normas de la ley orgánica de protección de datos de carácter personal (LOPD 15/1999).

#### 1.6-) Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 17.0. Las variables consideradas en el análisis estadístico, con sus respectivas descripciones, se detallan a continuación:

- *Número de Identificación* del Paciente. Es una variable numérica.

- *Número de Identificación del POEMO*. Es una variable numérica, donde se contempla que cada paciente puede haber sido sometido a varios POEMOs.
- *Género* (anteriormente denominada “sexo”). Es una variable cualitativa dicotómica que adquiere los valores: “Masculino” (engloba acepciones tales como “hombre” o “varón”; Femenino (engloba acepciones tales como “mujer”).
- *Tipo de AEH-C1-INH*. Es una variable cualitativa dicotómica que adquiere los valores: “Tipo I” (se refiere al AEH-C1-INH que posee una actividad y funcionalidad del C1-INH bajas) y “Tipo II” (se refiere al AEH-C1-INH que posee una funcionalidad del C1-INH disminuida con una actividad dentro del rango de la normalidad)
- *Fecha de nacimiento*. Esta expresada bajo el formato “DD/MM/AAAA”.
- *Fecha de procedimiento*. Se refiere a la fecha en la que el POEMO fue realizado, estando ésta expresada bajo el formato “DD/MM/AAAA”.
- *Edad del paciente considerando la fecha de POEMO*. Se refiere a la edad que tenía el paciente cuando se realizó el POEMO. Está calculada en días, tratándose por tanto de una variable cuantitativa.
- *Edad del paciente considerando la fecha de POEMO* (años) Se refiere a la edad que tenía el paciente cuando se realizó el POEMO. Está calculada en años, tratándose por tanto de una variable cuantitativa.
- La variable denominada como “*Tipoprocedimiento*”, es una variable descriptiva que se refiere al tipo de POEMO y que debido a la amplia variedad de ellos (por ejemplo; exodoncia, obturación, fundas, etc) es difícilmente abordarla.
- La variable denominada “*Exodoncia*”, responde a la pregunta ¿fue el paciente sometido a un POEMO descrito como “exodoncia”, esto es, “extracción dentaria”. Es una variable cualitativa dicotómica que adquiere los valores: “Sí” (se realizó exodoncia); No (no se realizó exodoncia).
- *Número de piezas dentales extraídas*. Es una variable cuantitativa que enumera las piezas dentales sometidas a exodoncia. En aquellos POEMOs donde se desconocía el número de piezas dentarias afectadas, aparece “en blanco”.
- *Antecedente de AE post-POEMO*. Responde a la pregunta ¿padeció el paciente un episodio de AE post-POEMO en anteriores POEMOs? Es una variable cualitativa dicotómica que adquiere los valores: “Sí” (padeció un episodio de AE en el post-operatorio de un POEMO); No (no llegó a padecer un episodio de AE en el post-operatorio de un POEMO).
- *Desarrollo de AE tras POEMO actual*. Responde a la pregunta ¿ha presentado un episodio de AE post-POEMO? Es una variable cualitativa dicotómica que adquiere los valores: “Sí”

(ha padecido un episodio de AE en el post-operatorio del POEMO); No (no ha llegado a padecer un episodio de AE en el post-operatorio del POEMO).

- *Tratamiento de base con AA.* Responde a la pregunta ¿estaba el paciente tomando AA como tratamiento de mantenimiento o PLP? Es una variable cualitativa dicotómica que adquiere los valores: “Sí” (estaba tomando AA como profilaxis a largo plazo); No (no estaba tomando AA como profilaxis a largo plazo).
- *Efecto secundario de base con AA.* Responde a la pregunta ¿padece el paciente algún efecto secundario como consecuencia de estar recibiendo tratamiento con PCP con AA en pacientes de sexo femenino. Es una variable cualitativa que adquiere los valores: “NA” (no aplica) (en el género masculino), “Sí” (padece algún efecto adverso como consecuencia de estar recibiendo tratamiento con AA como PLP en el género femenino); No (no padece algún efecto adverso como consecuencia de estar recibiendo tratamiento con AA como PLP en el género femenino).
- *Efecto secundario de base con AA (aumento de peso).* Responde a la pregunta ¿padece aumento de peso como efecto secundario como consecuencia de estar recibiendo tratamiento con PCP con AA en pacientes de sexo femenino. Es una variable cualitativa que adquiere los valores: “NA” (no aplica) (en el género masculino), “Sí” (padece aumento de peso como efecto adverso como consecuencia de estar recibiendo tratamiento con AA como PCP en el género femenino); No (no padece aumento de peso como efecto adverso como consecuencia de estar recibiendo tratamiento con AA como PCP en el género femenino).
- *Efecto secundario de base con AA (crecimiento de vello).* Responde a la pregunta ¿padece crecimiento de vello como efecto secundario como consecuencia de estar recibiendo tratamiento con PCP con AA en pacientes de sexo femenino. Es una variable cualitativa que adquiere los valores: “NA” (no aplica) (en el género masculino), “Sí” (padece crecimiento de vello como efecto adverso como consecuencia de estar recibiendo tratamiento con AA como PCP en el género femenino); No (no padece crecimiento de vello como efecto adverso como consecuencia de estar recibiendo tratamiento con AA como PCP en el género femenino).
- *Efecto secundario de base con AA (alteraciones menstruales).* Responde a la pregunta ¿padece alteraciones menstruales como efecto secundario como consecuencia de estar recibiendo tratamiento con PCP con AA en pacientes de sexo femenino. Es una variable cualitativa que adquiere los valores: “NA” (no aplica) (en el género masculino), “Sí” (padece alteraciones menstruales como efecto adverso como consecuencia de estar recibiendo tratamiento con AA como PCP en el género femenino); No (no padece

alteraciones menstruales como efecto adverso como consecuencia de estar recibiendo tratamiento con AA como PCP en el género femenino).

- *Efecto secundario de base con AA (incremento de masa muscular).* Responde a la pregunta ¿padece incremento de la masa muscular como efecto secundario como consecuencia de estar recibiendo tratamiento con PCP con AA en pacientes de sexo femenino. Es una variable cualitativa que adquiere los valores: “NA” (no aplica) (en el género masculino), “Sí” (padece incremento de la masa muscular como efecto adverso como consecuencia de estar recibiendo tratamiento con AA como PCP en el género femenino); No (no padece incremento de la masa muscular como efecto adverso como consecuencia de estar recibiendo tratamiento con AA como PCP en el género femenino).
- *Tipo de tratamiento de base con AA.* Responde a la pregunta ¿qué tipo de tratamiento de mantenimiento estaba tomando considerando los AA? Es una variable cualitativa que adquiere los valores: “Estanazolol” (estaba tomando estanozolol, a cualquier dosis, como profilaxis a largo plazo); “Danazol” (estaba tomando danazol, a cualquier dosis, como profilaxis a largo plazo).
- *Dosis habitual de tratamiento de base con AA.* Responde a la pregunta ¿qué dosis habitual estaba tomando el paciente como tratamiento de mantenimiento con AA? (expresado en mg/24 horas).
- *Dosis habitual de tratamiento de base con estanozolol.* Responde a la pregunta ¿qué dosis habitual estaba tomando el paciente como tratamiento de mantenimiento con estanozolol? (expresado en mg/24 horas).
- *Aumento de tratamiento de base (profilaxis pre-POEMO) con AA.* Responde a la pregunta ¿se incrementó la dosis pre-POEMO de AA, como profilaxis a corto plazo? (Sí / No)
- *Aumento de tratamiento de base (profilaxis pre-POEMO) con estanozolol.* Responde a la pregunta ¿se incrementó la dosis pre-POEMO de estanozolol, como profilaxis a corto plazo? (Sí / No)
- *Dosis de estanozolol tras incremento de dosis pre-POEMO.* Responde a la pregunta ¿cuánto se incrementó la dosis pre-POEMO de estanozolol, como profilaxis a corto plazo? (expresado en mg/24 horas, también podía adquirir el valor “0 mg/24 horas” en aquellos POEMOs donde no se incrementó)
- La variable denominada “*Miligramos incrementados de estanozolol*” [es la diferencia entre las variables: Dosis de estanozolol tras incremento de dosis prePOEMO (mg/24 horas) y Dosis habitual de tratamiento de base con estanozolol (expresado en mg/24 horas)] (expresado en mg/24 horas, también podía adquirir el valor “0 mg/24 horas” en aquellos POEMOs donde no se incrementó).



- La variable denominada “*Cambio tratamiento de base*” se refiere al aumento en la posología de aquellos fármacos que tomaban como PLP, o a la introducción de nuevos fármacos, en el caso de aquellos pacientes que no estaban bajo tratamiento de mantenimiento, dejando de lado la terapia de reemplazo sustitutiva con pdhC1INH. Es una variable cualitativa dicotómica que adquiere los valores: “Sí” (se cambió el tratamiento de base en su posología aumentando su posología o introduciendo AA como profilaxis a corto plazo pre-POEMO); “No” (no se cambió el tratamiento de base en su posología ni se introdujeron los AA como PCP pre-POEMO).
- La variable denominada “*Tratamiento de base final*” se refiere al tipo de fármaco que el paciente estaba tomando, excluyendo la terapia de reemplazo sustitutiva con pdhC1INH, como profilaxis a corto plazo pre-POEMO. Responde a la pregunta ¿cuál era el tratamiento de base final antes de cada POEMO? Es una variable cualitativa que podía adquirir los valores: “Ninguno” (no estaban tomando AA ni antifibrinolíticos), “Danazol” (estaban tomando danazol en última instancia); “Estanazolol” (estaban tomando estanozolol en última instancia); “Ácido Épsilon-amino-caproico” (EACA) (estaban tomando EACA en última instancia); “Tranexámico” (estaban tomando ácido tranexámico en última instancia).
- La variable denominada “*MGDIA danazol*” responde a la pregunta ¿qué dosis habitual estaba tomando el paciente como PLP con danazol? (expresado en mg/24 horas, también podía adquirir el valor “0 mg/24 horas” en aquellos POEMOs donde no estaban tomándolo).
- La variable “*DanazolMGDIATTOFINAL*” responde a la pregunta ¿cuál era la dosis final de danazol, tras el incremento pre-POEMO como PCP? Es una variable cuantitativa que se expresa en mg/24 horas, pudiendo adquirir el valor “0 mg/24 horas” en aquellos POEMOs donde no se incrementó.
- La variable “*AumentoTTObaseBerinert*” responde a la pregunta ¿además de estar bajo tratamiento con AA o antifibrinolíticos, se llegó a administrar pdhC1INH (Berinert®) como PCP pre-POEMO? Es una variable cualitativa dicotómica que adquiere los valores: “Sí” (además de estar bajo tratamiento con AA o antifibrinolíticos, se administró pdhC1INH en la presentación comercial Berinert®, a cualquier dosis, como profilaxis a corto plazo pre-POEMO); “No” (además de estar bajo tratamiento con AA o antifibrinolíticos, no se administró pdhC1INH en la presentación comercial Berinert®, a cualquier dosis, como profilaxis a corto plazo pre-POEMO).
- La variable denominada “*Berinert*”, responde a la pregunta ¿se llegó a administrar pdhC1INH (Berinert®) como PCP pre-POEMO? Es una variable cualitativa dicotómica que adquiere los valores: “Sí” (se administró pdhC1INH en la presentación comercial Berinert®,

a cualquier dosis, como PCP pre-POEMO); “No” (se administró pdhC1INH en la presentación comercial Berinert®, a cualquier dosis, como PCP pre-POEMO).

- La variable denominada “*Grupo Terapéutico*” se refiere a opciones de tratamiento. Considerando las tres posibilidades de PCP: a saber, tratamiento de mantenimiento, incremento de dosis del tratamiento de mantenimiento y administración de pdhC1INH, se dividían a los pacientes en 8 grupos terapéuticos. Los valores, expresados en la TABLA IX podían ser: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, tratándose por tanto de una variable cualitativa.
- La variable denominada “*Grupo 4*” se refiere a opciones de tratamiento. El grupo 4 pertenece a aquellos POEMOs que son realizados en pacientes con AEH-C1-INH que no estaban recibiendo PLP, ni se introdujeron AA ni antifibrinolíticos, ni se llegó a administrar pdhC1INH. Es una variable cualitativa dicotómica que adquiere los valores: “Sí” (pertenece al denominado grupo 4); No (no pertenece al denominado grupo 4).
- La variable “*Número de viales Berinert*” responde a la pregunta ¿cuántos viales (500 UI) de Berinert® se llegaron a administrar como PCP pre-POEMO? Es una variable cualitativa que adquiere valores de; “0” (ningún vial se llegó a administrar), “1” (se administró un vial, es decir, 500 UI de Berinert®), “2” (se administraron dos viales, es decir, 1.000 UI de Berinert®), y así sucesivamente.
- La variable “*trombosis*” responde a la pregunta ¿existió un fenómeno trombótico tras la administración de Berinert®? Es una variable cualitativa dicotómica que adquiere valores de; “Sí” (existen fenómenos trombóticos tras la administración de pdhC1INH en la presentación comercial Berinert®, a cualquier dosis, como PCP pre-POEMO); “No” (no existen fenómenos trombóticos tras la administración de pdhC1INH en la presentación comercial Berinert®, a cualquier dosis, como PCP pre-POEMO).
- La variable “*alergia pdhC1INH*” responde a la pregunta ¿existen síntomas de reacciones alérgicas o signos precoces de reacciones de hipersensibilidad (como, por ejemplo, taquicardia, hipertensión o hipotensión, rubor, ronchas, disnea, cefalea, mareos, náuseas) tras la administración de Berinert®? Es una variable cualitativa dicotómica que adquiere valores de; “Sí” (existen síntomas compatibles con reacción alérgica tras la administración de pdhC1INH en la presentación comercial Berinert®, a cualquier dosis, como PCP pre-POEMO); “No” (no existen síntomas compatibles con reacción alérgica tras la administración de pdhC1INH en la presentación comercial Berinert®, a cualquier dosis, como PCP pre-POEMO).
- La variable “*Score actividad en el año previo al POEMO*” es numérica y obedece a la suma de puntuación de la escala de actividad del AEH-C1-INH publicada, aunque no validada, como consecuencia del Consenso Húngaro-Canadiense del año 2003.

- La variable “*Grado de actividad en el año previo al POEMO*” es cualitativa y obedece a la suma de puntuación de la escala de actividad publicada, aunque no validada, como consecuencia del Consenso Húngaro-Canadiense del año 2003. Sus valores son: “1” (se corresponde con puntuaciones mayores de 30 en el score de actividad), “2” (se corresponde con puntuaciones entre 21 y 30 en el score de actividad), “3” (se corresponde con puntuaciones entre 11 y 20 en el score de actividad), “4” (se corresponde con puntuaciones entre 1 y 10 en el score de actividad), “5” (se corresponde con la puntuación 0 en el score de actividad).
- La variable “*Actividad en el año previo al POEMO*” es cualitativa y obedece a la suma de puntuación de la escala de actividad publicada, aunque no validada, como consecuencia del Consenso Húngaro-Canadiense del año 2003. Sus valores son: “grave” (se corresponde con puntuaciones mayores de 30 en el score de actividad, y con el grado 1 en la “escala de gravedad”), “moderado” (se corresponde con puntuaciones entre 21 y 30 en el score de actividad, y con el grado 2 en la “escala de gravedad”), “leve” (se corresponde con puntuaciones entre 11 y 20 en el score de actividad, y con el grado 3 en la “escala de gravedad”), “mínimo” (se corresponde con puntuaciones entre 1 y 10 en el score de actividad, y con el grado 4 en la “escala de gravedad”) y “asintomático” (se corresponde con la puntuación 0 en el score de actividad, y con el grado 5 en la “escala de gravedad”).
- La variable denominada “*MINASINTOMATICO*” se refiere a la pertenencia del paciente a la actividad “asintomática” o “mínima” considerando la actividad en el año previo al POEMO (asintomático, mínimo, leve, moderado o grave). Es una variable cualitativa dicotómica que puede tener por valores: “Sí” (el paciente va a someterse a un POEMO y el grado de actividad de la enfermedad en el año previo era asintomático o mínimo); “No” (el paciente va a someterse a un POEMO y el grado de actividad de la enfermedad en el año previo era leve, moderado o grave).
- La variable “*resto*” se refiere a la puntuación debida al tratamiento de mantenimiento considerada en el cálculo del Score actividad en el año previo al POEMO (denominada “resto”) (numérico)
- La variable denominada “*Score modificado*” se refiere al Score de actividad en el año previo al POEMO habiéndole restado la puntuación obtenida como consecuencia de haber estado bajo tratamiento como PLP (en dicha clasificación no validada no se asignaba ninguna puntuación diferente a las diferentes posologías de AA o antifibrinolíticos, lo que podía constituir un “confounding factor”. Es una variable numérica resultado de restarle a la variable “Score actividad en el año previo al POEMO” el valor de la variable “resto”.

- La variable denominada “*actividad modificado*” se refiere a la actividad modificada en el año previo al POEMO. Se trata de una variable cualitativa construida en base a los valores de la variable “Score modificado”. Sus valores son: “grave”, “moderado”, “leve”, “mínimo” y “asintomático”.

### **1.7-) Pruebas paramétricas y no paramétricas utilizadas en el análisis estadístico:**

Las variables continuas o cuantitativas se describen como medias y desviaciones estándar o medianas y rango intercuartílico, mientras que las variables cualitativas o categóricas como contajes y porcentajes.

El test exacto de Fisher se calculó para analizar la asociación entre variables categóricas, mientras que la Prueba U de Mann-Whitney se aplicó para comparar las medias de las variables cuantitativas. Todos los análisis estadísticos fueron “two-tailed” y se consideró una diferencia significativa si  $P < 0,05$ .

## **2-) Análisis del riesgo de desarrollo de Angioedema de Vías Aéreas Superiores según el tipo de Procedimiento Odontoestomatológico, Maxilofacial y Otorrinolaringológico.**

### **2.1-) Aspectos éticos y legales en la investigación utilizando la técnica de la encuesta**

El estudio se realizó de acuerdo con los principios contenidos en la Declaración de Helsinki<sup>(232)</sup> y en cumplimiento con la misma se procedió a obtener la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Nuestra Señora del Prado (Talavera de la Reina) con número 29-2016. Se aseguró que toda la información obtenida es tratada con la mayor confidencialidad. Las respuestas no se relacionan en ningún momento con cada persona participante manteniéndose completamente anónimas, ya que simplemente se añadirán a las obtenidas de las entrevistas realizadas a otros cirujanos orales y maxilofaciales. A la hora de responder a las preguntas no existen respuestas correctas ni equivocadas. Al acceder al link del estudio, los participantes entienden y aceptan los siguientes términos:

- Entienden que la información ofrecida es únicamente para fines de investigación.
- La información es analizada siempre de forma agregada, nunca individualizada.
- La identidad de los participantes no se asociará con las respuestas.

- Aceptaban mantener la confidencialidad y no utilizar personalmente ni dar a conocer a terceros nada de lo contenido en este estudio.

## **2.2-) Planificación de la investigación utilizando la técnica de la encuesta**

Si el cuestionario es la técnica o instrumento utilizado, la metodología de encuestas es el conjunto de pasos organizados para su diseño y administración y para la recogida de los datos obtenidos. En la planificación de una investigación utilizando la técnica de encuesta se pueden establecer las siguientes etapas<sup>(233,234)</sup>:

### **2.2.1-) Identificación del problema**

El primer paso supone la identificación del problema estableciendo los objetivos generales y específicos perseguidos con la investigación. Tras realizar una revisión de lo publicado previamente se comprobó que existía un conocimiento escaso sobre el problema planteado. En cuanto a la segunda parte de la Tesis Doctoral, se intentó establecer una clasificación del riesgo quirúrgico de desarrollo de AEVAS según cada tipo de POEMO. No obstante, cabe preguntarse ¿qué es el riesgo?

El concepto de “riesgo” es toda posibilidad de que algo negativo o inesperado suceda, siendo en cirugía considerado como “la probabilidad de sufrir complicaciones o muerte como consecuencia del acto anestésico-quirúrgico”<sup>(235)</sup>. Toda cirugía conlleva un riesgo, ya que supone una agresión que modifica diversos acontecimientos biológicos. Cabe distinguirse entre “riesgo quirúrgico” (probabilidad de que aparezcan complicaciones como consecuencia de la situación creada por la cirugía) y “riesgo anestésico” (probabilidad de que aparezcan complicaciones como consecuencia de la administración de anestésicos)<sup>(235)</sup>. Dentro del riesgo quirúrgico, el origen podría estar en tres factores; a) el propio enfermo; b) la enfermedad (donde merece especial interés el AEH-C1-INH); y c) la cirugía (donde merece especial interés el tipo de POEMO en el caso que nos ocupa). Así se ha intentado hacer una distinción entre un paciente sometido a un POEMO en concreto sin AEH-C1-INH y con la enfermedad; y entre los diferentes tipos de POEMOs. No existe ninguna clasificación desde el punto de vista de la Anestesiología específica del desarrollo de AEVAS según el tipo de Cirugía Oral y Maxilofacial.

## **2.2.2-) Determinación del diseño de la investigación**

Una vez evaluados los objetivos, los recursos humanos, materiales y económicos, del tiempo disponible y la disponibilidad o dispersión geográfica de la muestra se procedió a determinar el diseño de la investigación sobre qué tipo de estudio es el adecuado<sup>(234)</sup>.

Se trata de un estudio observacional, transversal y prospectivo de ámbito nacional y multicéntrico. El estudio implicó el uso de un diseño transversal (también denominado seccional o de prevalencia), ya que se obtuvo la información en un solo momento, con el propósito de describir la confiabilidad y validez de la prueba.

## **2.2.3-) Especificación de las hipótesis**

Partiendo de que una hipótesis es la “afirmación o proposición no probada sobre un fenómeno que se pretende explicar” se plantearía la estratificación en riesgo mínimo, intermedio o máximo de desarrollo de AEVAS post-POEMO en pacientes con AEH-C1-INH para cada tipo de POEMO en particular. En la investigación por encuestas, el que en cada una de las preguntas incluidas en el cuestionario subyazca una hipótesis garantiza su sentido y utilidad. Incluso si las posibles respuestas implican varias categorías, éstas también deben fundamentarse en hipótesis<sup>(236)</sup>.

## **2.2.4-) Definición de las variables**

Entendiéndose por variable como la “magnitud cuyos valores son objeto de estudio”, su adecuada definición permite operativizar y hacer susceptible de medida cada uno de los POEMOs objeto de la investigación. La especificación de las hipótesis y de las variables de interés constituyen puntos básicos de información que van a servir para elaborar una guía del cuestionario, que suele utilizarse como orientación para la redacción del mismo<sup>(234)</sup>.

## **2.2.5-) Selección de la muestra: selección de los profesionales a los que se dirige la encuesta**

Los profesionales a los que se dirigió la encuesta incluían especialistas que pudieran diagnosticar y tratar pacientes con AEH-C1-INH (alergólogos, inmunólogos) y aquéllos que pudieran realizar POEMOs (estomatólogos, cirujanos orales y maxilofaciales, odontólogos, otorrinolaringólogos).

Se envió por correo electrónico a diferentes sociedades nacionales de las diferentes especialidades la invitación a formar parte del estudio, sin remuneración económica (ANEXO 1). En concreto, se intentó contactar con: Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM) ([secom@secom.org](mailto:secom@secom.org)), Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvicofacial (SEORLPCF) ([seorlpcf@seorl.net](mailto:seorlpcf@seorl.net)), Consejo de Dentistas (Organización Colegial de Dentistas de España) ([info@consejodentistas.es](mailto:info@consejodentistas.es)), Sociedad Española de Odontología Conservadora ([sociedad.seoc@gmail.com](mailto:sociedad.seoc@gmail.com)), Sociedad Española de Cirugía Bucal ([secretaria@secibonline.com](mailto:secretaria@secibonline.com)), Sociedad Española de Ortodoncia ([sedo@sedo.es](mailto:sedo@sedo.es)), Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración ([sepa@sepa.es](mailto:sepa@sepa.es)), Sociedad Española de Prótesis Estomatológica y Estética ([sepes@infomed.es](mailto:sepes@infomed.es)), Asociación Española de Endodoncia ([aede@infomed.es](mailto:aede@infomed.es)) y Sociedad Española de Inmunología ([gestionSEI@inmunologia.org](mailto:gestionSEI@inmunologia.org)). De entre los alergólogos se decidió consultar a los 14 miembros del GEAB en el año 2014, por su experiencia en el manejo del POEMOs en pacientes con AEH-C1-INH. Además se consultó con 3 inmunólogos pertenecientes a los Servicios de Inmunología del Hospital Universitario La Paz de Madrid y Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

El período de inclusión de encuestas vía on line fue del 14/08/2014 al 31/12/2014. Dentro de la encuesta se solicitaron algunos datos estadísticos de experiencia profesional (mediante los años desde la finalización del período de especialización en intervalos de 5 años: 0-5 años, 6-10 años, 11-15 años, 16-20 años, 21-25 años y más de 25 años) y conocimiento de la patología del AEH-C1-INH mediante las preguntas ¿Conoce el AEH-C1-INH? (SI o NO) y “¿Ha tratado usted personalmente a algún paciente con AEH-C1-INH?” A través de una “carta de presentación” se hacía un breve repaso de la patología del AEH-C1-INH con sus posibilidades terapéuticas y un breve repaso del riesgo quirúrgico de los diferentes POEMOs tal y como puede verse a continuación. A continuación se expone la visualización en la página web [www.inmunosalud.es](http://www.inmunosalud.es) (Figura 14).



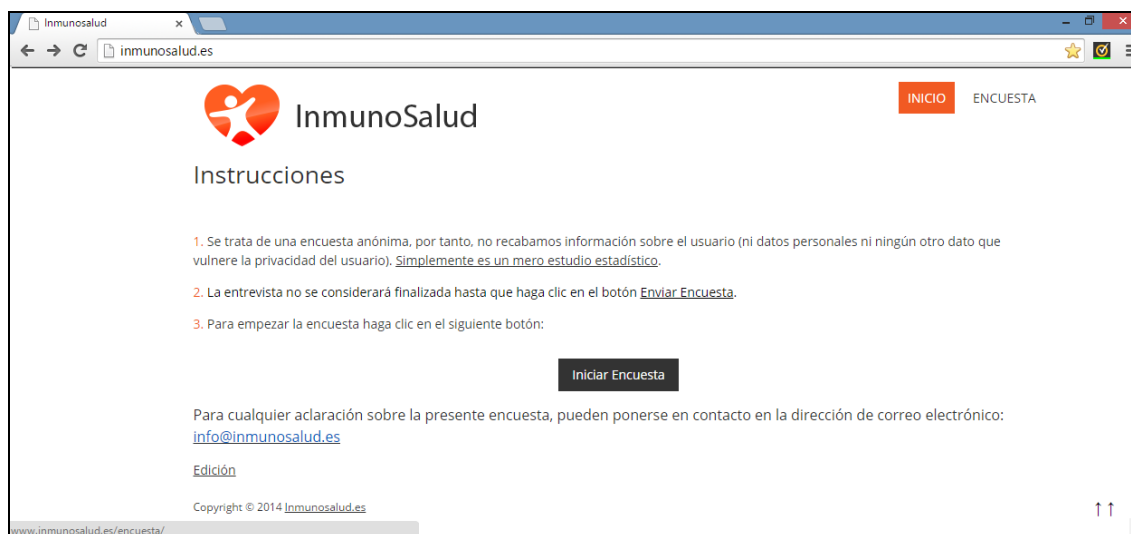


Figura 14: Portal web [www.inmunosalud.es](http://www.inmunosalud.es)

Para el cálculo del tamaño muestral puede contarse con la ayuda de programas informáticos de distribución gratuita, como el Epi Info<sup>(237)</sup> o el GRANMO<sup>(238)</sup>, así como con tablas que presentan los cálculos ya elaborados<sup>(239)</sup>, aunque no todos los autores recomienden el uso de estas últimas.

## 2.2.6-) Diseño del cuestionario: elaboración de un portal de internet

Para facilitar la realización de la encuesta se diseñó una página web, en la que se incluyó la encuesta vía Internet a través de la página web [www.inmunosalud.es](http://www.inmunosalud.es) dirigida a todos aquellos profesionales que tendrían un papel en su práctica diaria en pacientes con AEH-C1-INH.

En la elaboración de cuestionarios existen distintos tipos de preguntas<sup>(234)</sup>, entre ellas, las que utilizan una escala de evaluación que permite medir las características de variables específicas. Existe una relación muy estrecha entre el cuestionario y la medición, siendo esencial su rol en la etapa de recolección de datos de una investigación. Según Stevens-Smith<sup>(240)</sup>, medir significa “asignar números, símbolos o valores a las propiedades de objetos o eventos de acuerdo con reglas”, mientras que Carmines y Zeller<sup>(241)</sup> lo definen como “el proceso de vincular conceptos abstractos con indicadores empíricos”.

Existen varios métodos y/o medios para lograr la recolección de los datos en investigaciones, siendo importante la utilización de cuestionarios en esta etapa. El cuestionario es el “recurso que utiliza el investigador para registrar información o datos sobre las variables que tiene en mente”<sup>(242)</sup>. Llegados a este punto, este cuestionario se enmarca en la creación de



una herramienta que permita la evaluación del riesgo de desarrollo de AEVAS en pacientes con AEH-C1-INH.

Según el tipo de contestación que admitan por parte del encuestado, la naturaleza del contenido y su función, las preguntas podrían dividirse en<sup>(243)</sup>: a) cerradas (precodificadas o de respuesta fija<sup>(244)</sup> b) de elección múltiple y c) abiertas. El tipo de preguntas de la encuesta eran “cerradas” (también denominadas precodificadas o de respuesta fija<sup>(244)</sup> ya que reflejaban la opinión personal, eligiendo entre cuatro opciones (riesgo mínimo, intermedio o máximo y “no sé/no contesto”) con la ventaja de su fácil respuesta y codificación, aunque con la limitación de información. En el caso de que fuesen preguntas “abiertas”, dando libertad al encuestado para expresarse con sus propias palabras, se hubiese proporcionado mayor información pero la codificación de las respuestas hubiera sido difícil y exigiría mayor esfuerzo al encuestado en su contestación.

#### **2.2.6.1-) Prueba piloto o pre-test**

Tras analizar los diferentes POEMOs en la bibliografía, se redactaron las preguntas del cuestionario, estando en disposición de realizar la prueba piloto o pretest con personal de diferentes especialidades<sup>(234)</sup>. Aun cuando se preste sumo cuidado en la elaboración del cuestionario, siempre es imprescindible someterlo a una prueba piloto o pre-test antes de proceder a su aplicación masiva. De este modo, la prueba piloto permite determinar si las preguntas han sido correctamente comprendidas por los sujetos pertenecientes a diferentes especialidades. Además se analizó el efecto fatiga o rechazo por cuanto la duración fuese excesiva o identificar de igual forma cualquier otra deficiencia. Goode y Hatt han propuesto una lista de comprobación para evitar deficiencias:

- Distribución desordenada de las respuestas. La obtención de respuestas que no concuerdan con datos conocidos por estudios previos que puede indicar que la pregunta no ha sido interpretada del mismo modo por todos los sujetos. En nuestro caso, no existen estudios previos sobre la estratificación del riesgo de AEVAS tras POEMOs en pacientes con AEH-C1-INH. Si en el futuro se decidiera por una encuesta más amplia, los resultados de esta segunda parte de la Tesis Doctoral, podría servir de prueba piloto.
- Respuestas del “todo o nada”. Si todas las respuestas son afirmativas o negativas, están a favor o en contra, la pregunta ha suscitado respuestas estereotipadas o tópicas y la información que proporciona carece de utilidad.
- Alta proporción de respuestas “no lo sé”. Partiendo del caso en que las preguntas estén perfectamente correctas en su formulación, algunos especialistas médicos encuestados carecerían de la información o experiencia solicitada, por lo que la muestra dirigida a

alergólogos e inmunólogos no era la adecuada. El supuesto de que la pregunta proporcionaba una información valiosa que pondría en evidencia el desconocimiento de los sujetos respecto a un POEMO que se daba por conocido, no tendría lugar ya que todos los especialistas en Cirugía Oral y Maxilofacial que respondieron, no respondieron “no sé / no contesto”. De la misma forma, una alta proporción de respuestas “no lo sé” podrían deberse a que las preguntas estuvieran mal redactadas, ya fuese porque son vagas en su formulación (los sujetos o no la comprenden o no pueden discernir claramente la información que se les solicita) o sean consideradas indiscretas (la respuesta “no lo sé” es una manera de evadir la respuesta).

- Gran número de comentarios sin importancia o de cualificaciones innecesarias. Un indicio de debilidad de la pregunta lo constituye el hecho de que los encuestados hagan comentarios del tipo “si lo que quiere decir con su pregunta es...”. El desconocimiento del concepto de muchos tipos de POEMOs por parte de alergólogos e inmunólogos, hizo replantearse este aspecto.
- Elevada proporción de negativas para contestar a todo el cuestionario o a alguna pregunta concreta. Este hecho se comprobó en la prueba piloto entre los alergólogos e inmunólogos, que hizo preciso replantearse la manera de abordar a los encuestados, el momento y el lugar en el que se pretende aplicar el cuestionario, ya que el anonimato estaba garantizado. Se ha aceptado como índice normal hasta un 5% de “no respuesta” en lo que respecta a preguntas concretas incluso cuando hayan sido bien elaboradas. Valores por encima de este porcentaje hacen que la pregunta debe ser revisada. Este hecho no se observó entre los especialistas de Cirugía Oral y Maxilofacial.
- Los cuestionarios deben incluir siempre unas instrucciones sencillas para su correcta cumplimentación. Para cumplir este precepto, se comprobó en la prueba piloto la calidad comprensiva de las instrucciones de las presentaciones. Aunque en algunos cuestionarios se incluyen ejemplos demostrativos para que los sujetos sepan exactamente qué tarea deben realizar, no se tuvo en cuenta este aspecto en nuestro estudio.

#### **2.2.6.2-) Formato definitivo de la encuesta**

Después de realizar el estudio piloto e introducir las oportunas correcciones, se estará en disposición de elaborar el formato definitivo del cuestionario. Éste debe incluir los siguientes apartados<sup>(243)</sup>:

- Identificación del organismo que lleva a cabo la investigación.
- Título completo del estudio en el que se enmarca el cuestionario.

- Declaración explícita de que la información que se facilite va a ser tratada con máxima confidencialidad.
- Espacio para la fecha de cumplimentación del cuestionario (dato especialmente relevante en estudios longitudinales aunque en nuestro caso es transversal).
- Instrucciones para la adecuada cumplimentación.
- Frase de agradecimiento al encuestado por el esfuerzo realizado.

### **2.2.7-) Obtención y tratamiento de los datos**

Los cuestionarios pueden ser aplicados mediante entrevista personal, telefónica, enviados por correo y autoadministrados, o bien administrados en grupo con presencia de un entrevistador. Una deficiente aplicación puede invalidar la realización cuidadosa del cuestionario y del diseño muestral, de ahí la necesidad de una buena selección de los encuestadores y de la preparación de los materiales necesarios para la aplicación<sup>(234)</sup>.

### **2.2.8-) Análisis de los datos e interpretación de los resultados**

La complejidad del tratamiento estadístico de los datos dependerá de los intereses del investigador y de la naturaleza de los datos, pudiendo establecerse tres niveles de complejidad: técnicas de análisis univariable, técnicas de análisis bivariable y técnicas de análisis multivariable<sup>(234)</sup>. Las técnicas de análisis univariable constituyen el nivel básico incluyendo las técnicas que estudian la medida y el comportamiento de una sola variable<sup>(245,246)</sup>.

## **3.2-) Elaboración de un algoritmo de Profilaxis a Corto Plazo en Procedimientos Odontoestomatológicos, Maxilofaciales y Otorrinolaringológicos**

En la elaboración de un algoritmo de PCP en POEMOs atendiendo al riesgo de desarrollo de AEVAS intervinieron tres factores; a) revisión sistemática de la literatura de tipos de POEMOs; b) revisión de documentos de consenso y guías de práctica clínica y c) los resultados de la encuesta online. Para ello, se realizó una revisión bibliográfica de tipos de POEMOs y de documentos de consenso y guías de práctica clínica de AEH-C1-INH.

En cuanto a la estrategia de búsqueda cabe destacar:

- Base de datos: Se utilizaron las bases de datos “Pub Med” (URL disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), “EMBASE” (URL disponible en: <http://www.embase.com>) y la Cochrane (Cochrane Controlled Trials Register) (URL

disponible desde la biblioteca Cochrane Plus en <http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.htm> ), además de libros de referencia en la especialidad de Cirugía Oral y Maxilofacial<sup>(247)</sup>, junto con Nomenclátor de procedimientos utilizados en odontología y estomatología<sup>(248)</sup>.

- Se utilizaron las palabras clave: Consenso. Guía de práctica clínica. Angioedema hereditario. Inhibidor de la C1 Esterasa. Procedimientos odonto-estomatológicos. Cirugía dental. C1-inhibidor. Tratamiento. Algoritmo. (Del inglés: Consensus. Practical guideline. Hereditary angioedema. C1 esterase inhibitor. Acute upper airway edema. Dental-oral procedures. Dental surgery. Treatment. Algorithm).
- Se acotó la búsqueda hasta el año 2017.

## (IV) Resultados





## 1-) Análisis de la seguridad de la premedicación con andrógenos atenuados y/o concentrado plasmático de C1 Inhibidor en Procedimientos Odontoestomatológicos, Maxilofaciales y Otorrinolaringológicos.

### 1.1-) Análisis estadístico de la serie de procedimientos

Veinticuatro pacientes (14 mujeres /10 hombres) fueron sometidos a 66 procedimientos. Veintitres pacientes padecían angioedema hereditario por déficit de la proteína inhibidor de la C1 esterasa (AEH-C1-INH) tipo I mientras que un paciente presentaba la forma clínica AEH-C1-INH tipo II. La edad media de los pacientes en el momento del Procedimiento OdontoEstomatológico, Maxilofacial y Otorrinolaringológico (POEMO) fue 42,55 años (DE 15,32 años) y la mediana 44,12 años (IQR 28,55-54,72). En la Figura 15 está representada la distribución de la edad de los pacientes en el momento del procedimiento.

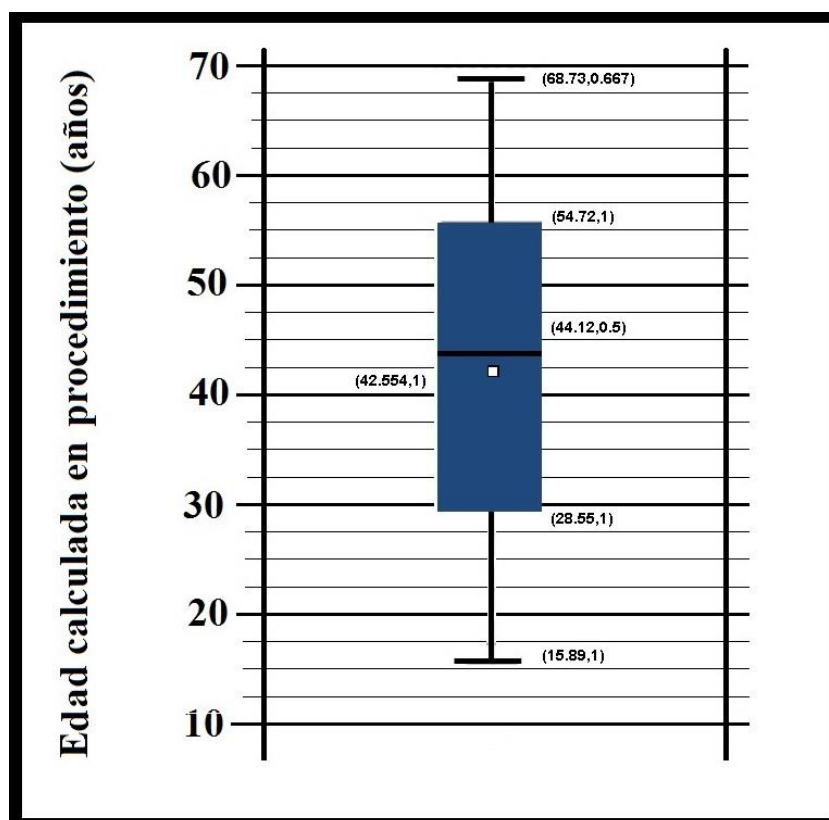


Figura 15: Distribución de edades (años) durante el POEMO.

Cuarenta y seis de los POEMOs (69,7%) se realizaron en mujeres y 20 POEMOs (29,3%) en hombres. El género de los pacientes puede observarse en la Figura 16.

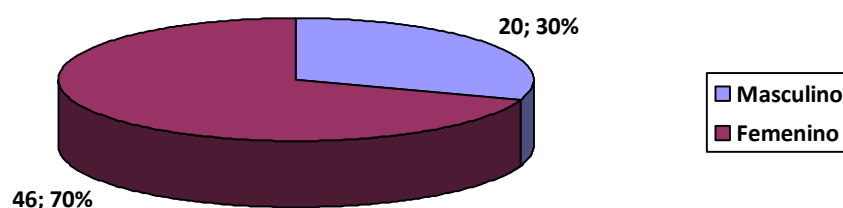


Figura 16: Gráfico representativo del género de los pacientes según número de POEMOs.

En la Tablas VI y VII puede verse un resumen de las características individuales de los pacientes por procedimiento, así como de la gravedad de la enfermedad, la Profilaxis a Largo Plazo (PLP) del AEH-C1-INH, la Profilaxis a Corto Plazo (PCP) o preprocedimiento y si desarrollaron o no angioedema (AE).



Nr Id. Pac.	Nr Id. POEMO	Género	Edad (años)	Tipo AEH-C1-INH	AA Manten.	Incremento AA	pdhC1INH	Puntuación gravedad del AEH-C1-INH en el año previo*	Estadio gravedad AEH-C1-INH	Desarrollo AE (SI / NO)	Score actividad puntuación final	Tipo de POEMO
1	1	Masculino	24,90	tipo I	Sí	Sí	Sí	25	Moderado	No	0	exodoncia
2	2	Femenino	25,82	tipo II	No	No	Sí	0	Asintomático	No	0	3 exodoncias
3	3	Femenino	29,91	tipo I	No	No	Sí	1	Mínimo	No	1	exodoncia
3	4	Femenino	31,10	tipo I	Sí	Sí	Sí	15	Leve	No	3	exodoncia
3	5	Femenino	31,31	tipo I	Sí	Sí	Sí	29	Moderado	No	12	exodoncia
4	6	Masculino	57,07	tipo I	No	No	No	0	Asintomático	Sí	0	punteo dentario
4	7	Masculino	57,50	tipo I	No	No	Sí	5	Mínimo	No	5	exodoncia
4	8	Masculino	60,47	tipo I	No	No	Sí	0	Asintomático	No	0	exodoncia
4	9	Masculino	60,49	tipo I	No	No	No	5	Mínimo	No	5	retirada sutura
5	10	Femenino	67,06	tipo I	Sí	No	Sí	41	Grave	No	16	exodoncia
5	11	Femenino	67,08	tipo I	Sí	Sí	Sí	41	Grave	No	16	6 exodoncias
5	12	Femenino	67,66	tipo I	Sí	Sí	Sí	56	Grave	No	31	exodoncia
5	13	Femenino	67,68	tipo I	Sí	Sí	Sí	56	Grave	No	31	exodoncia
5	14	Femenino	68,62	tipo I	Sí	Sí	Sí	33	Grave	No	8	3 obturaciones
5	15	Femenino	68,73	tipo I	Sí	No	No	33	Grave	No	8	colocación dentadura postiza
6	16	Femenino	53,59	tipo I	Sí	No	Sí	38	Grave	No	13	exondocia
7	17	Femenino	25,25	tipo I	Sí	No	Sí	52	Grave	No	27	exodoncia

7	18	Femenino	25,95	tipo I	Sí	Sí	Sí	29	Moderado	No	4	exodoncia
8	19	Masculino	43,10	tipo I	No	No	Sí	0	Asintomático	No	0	exodoncia
9	20	Masculino	44,28	tipo I	No	No	Sí	75	Grave	No	75	2 exodoncias
9	21	Masculino	46,68	tipo I	No	No	Sí	0	Moderado	No	0	exodoncia
9	22	Masculino	46,72	tipo I	No	No	Sí	25	Grave	No	0	18 fundas y reducción dentaria
10	23	Masculino	49,09	tipo I	No	No	Sí	25	Asintomático	No	0	3 exodoncias
11	24	Femenino	53,78	tipo I	No	Sí	No	30	Moderado	No	0	4 exodoncias
12	25	Femenino	56,59	tipo I	Sí	Sí	Sí	30	Moderado	No	0	2 exodoncias
12	26	Femenino	56,59	tipo I	Sí	Sí	Sí	30	Moderado	No	0	obturaciones y limpieza dentaria
12	27	Femenino	57,31	tipo I	Sí	Sí	Sí	36	Moderado	No	23	exodoncia
12	28	Femenino	57,98	tipo I	Sí	Sí	Sí	43	Moderado	No	30	endodoncia
13	29	Femenino	29,91	tipo I	Sí	Sí	Sí	46	Grave	No	33	exodoncia
13	30	Femenino	30,33	tipo I	Sí	Sí	Sí	26	Grave	No	13	exodoncia
13	31	Femenino	30,54	tipo I	Sí	Sí	Sí	47	Grave	No	22	exodoncia
13	32	Femenino	30,85	tipo I	Sí	Sí	Sí	1	Grave	No	1	exodoncia
13	33	Femenino	32,10	tipo I	Sí	Sí	Sí	19	Grave	No	7	exodoncia
14	34	Masculino	19,88	tipo I	No	No	No	24	Mínimo	Sí	7	quistectomía mandibular dental
14	35	Masculino	21,90	tipo I	No	Sí	Sí	29	Leve	No	7	sutura zona extracción
14	36	Masculino	21,91	tipo I	Sí	No	Sí	26	Moderado	No	3	exodoncia

14	37	Masculino	21,91	tipo I	Sí	No	Sí	0	Moderado	No	0	exodoncia
14	38	Masculino	23,60	tipo I	Sí	No	Sí	25	Moderado	No	0	limpieza dentaria
15	39	Femenino	20,00	tipo I	No	No	No	30	Asintomático	Sí	5	exodoncia
16	40	Femenino	25,93	tipo I	Sí	No	No	30	Moderado	No	5	exodoncia
16	41	Femenino	28,14	tipo I	Sí	No	Sí	40	Moderado	No	15	drenaje absceso
16	42	Femenino	28,50	tipo I	Sí	Sí	Sí	25	Moderado	No	0	extirpación mucocela gingival
16	43	Femenino	28,55	tipo I	Sí	Sí	Sí	30	Grave	No	5	extirpación mucocela gingival
16	44	Femenino	34,55	tipo I	Sí	Sí	No	53	Moderado	No	28	exodoncia
16	45	Femenino	34,70	tipo I	Sí	Sí	No	5	Grave	No	5	prótesis ortodoncia
17	46	Femenino	44,80	tipo I	Sí	Sí	Sí	32	Grave	No	19	5 extracción raíces dentales
18	47	Femenino	15,89	tipo I	No	No	Sí	37	Mínimo	No	24	sutura y exodoncia
19	48	Femenino	43,92	tipo I	Sí	No	Sí	25	Grave	No	0	limpieza dentaria
19	49	Femenino	43,96	tipo I	Sí	No	Sí	25	Grave	No	0	limpieza dentaria
20	50	Femenino	48,72	tipo I	Sí	No	No	25	Moderado	No	0	limpieza dentaria
20	51	Femenino	49,72	tipo I	Sí	No	No	25	Moderado	No	0	limpieza dentaria
20	52	Femenino	50,72	tipo I	Sí	No	No	25	Moderado	No	0	limpieza dentaria
20	53	Femenino	51,72	tipo I	Sí	No	No	25	Moderado	No	0	limpieza dentaria
20	54	Femenino	52,72	tipo I	Sí	No	No	25	Moderado	No	0	limpieza dentaria
20	55	Femenino	53,72	tipo I	Sí	No	No	30	Moderado	No	5	limpieza dentaria
20	56	Femenino	54,72	tipo I	Sí	No	No	0	Moderado	No	0	exodoncia

20	57	Femenino	55,72	tipo I	Sí	No	No	25	Moderado	No	0	punteo dentario
21	58	Masculino	54,12	tipo I	No	No	No	0	Asintomático	No	0	exodoncia
22	59	Masculino	66,99	tipo I	Sí	No	No	5	Moderado	No	5	endodoncia
23	60	Femenino	39,62	tipo I	No	No	No	0	Asintomático	No	0	limpieza dentaria
23	61	Femenino	41,96	tipo I	No	No	No	0	Mínimo	No	0	1 obturación
23	62	Femenino	45,62	tipo I	No	No	No	26	Asintomático	No	1	exodoncia
23	63	Femenino	45,62	tipo I	No	No	No	0	Asintomático	No	0	exodoncia
24	64	Masculino	41,16	tipo I	Sí	Sí	No	0	Moderado	No	0	exodoncia
25	65	Masculino	19,76	tipo I	No	No	Sí	28	Asintomático	No	28	exodoncia
25	66	Masculino	21,76	tipo I	No	No	Sí	33	Asintomático	No	33	exodoncia

\*Resultado de puntuación de gravedad según la escala de gravedad del AEH-C1-INH de Agostoni 2004<sup>(41)</sup> tras descontar los puntos atribuidos a la PLP con andrógenos atenuados (AAs).

Tabla VI: Características demográficas y clínicas de los pacientes en los diferentes procedimientos.

Número de pacientes	24
Número (%) total de POEMOs	66 (100)
Número (%) de POEMOs realizados en clínica privada	25 (37,87)
- Exodoncia (con anestesia locorregional)	13
- Limpieza dental (sin anestesia)	11
- Ortodoncia (sin anestesia)	1
Número (%) de POEMOs realizados por miembros del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial (Hospital Universitario La Paz) (con anestesia locorregional)	41 (62,12)
- Exodoncia	37
- Excisión (extirpación) de mucocelo gingival	2
- Drenaje de absceso dental post-exodoncia	1
- Quistectomía (extirpación de quiste mandibular dental)	1
Número (%) de sesiones con exodoncia (extracción dental):	37 (100)
- Dientes impactados o semi-impactados (tercer molar del juicio) (número de dientes) [media de dientes / sesión]	15 (1-3 exodoncias) (28) [1,88]
- Dientes sin impactar, dientes o raíces dentarias (Número de dientes) [media de dientes / sesión]	22 (1-6 exodoncias) (98) [4,45]

Tabla VII: Resumen de POEMOs realizados en la serie de pacientes con AEH-C1-INH<sup>(69)</sup>.

Para disminuir el número de visitas se realizaron varias exodoncias en cada procedimiento. Para ello se dividía en la parte izquierda y la parte derecha. Se llegaron a hacer hasta 6 exodoncias en un mismo acto médico sin desarrollo de AE posterior.

Una media de 2,8 piezas dentarias por procedimiento fueron extraídos en el período de junio de 2001 a febrero de 2009 en el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Al ser un estudio retrospectivo ha sido imposible conocer el número total de piezas dentarias implicadas durante el período completo de la década 1996-2009. El alta fue dada por el alergólogo y el cirujano maxilofacial y los pacientes podían mantener un contacto telefónico para cualquier consulta.

La mayoría de los POEMOs, 64, se realizó de forma ambulatoria y tan sólo 2, con hospitalización de 24 horas. La mayoría de POEMOs realizados de forma ambulatoria consistían en exodoncias y obturaciones.

Los procedimientos realizados por miembros del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario La Paz desde junio de 2001 a febrero de 2009 fueron: 2 quistes dentales, 28 exodoncias (pieza dental completa y/o raíces dentarias) y un absceso dental post-exodoncia. Dos de ellos fueron realizados en quirófano y los otros 24 en consulta en silla para procedimientos odontológicos como es habitual en sujetos sin esta enfermedad. Todos los procedimientos fueron realizados bajo anestesia local, excepto la colocación de una ortodoncia (que fue realizada sin anestesia local). Los dos procedimientos llevados a cabo en quirófano (un quiste mandibular y un absceso dental post-exodoncia) esperaron 24 horas en el hospital para ser dados de alta, el resto fueron tratados sin requerir ingreso hospitalario.

Teniendo en cuenta las 3 principales posibilidades de tratamiento del AEH-C1-INH previo y durante el POEMO: PLP, PCP con “incremento de dosis de AA preprocedimiento o su introducción”, y “PCP con administración de pdhC1INH preprocedimiento”, pueden darse hasta 8 combinaciones posibles (Tabla VIII).

		Posibilidades terapéuticas preprocedimiento odontoestomatológico		
		Profilaxis a largo plazo con AA	Incremento de dosis de AA/ Introducción AA	Administración de pdhC1-INH
Grupos	1	NO	NO	NO
	2	NO	NO	SI
	3	NO	SI	NO
	4	NO	SI	SI
	5	SI	NO	NO
	6	SI	NO	SI
	7	SI	SI	NO
	8	SI	SI	SI

Tabla VIII: Grupos terapéuticos posibles.

En 44 procedimientos (66,7%) los pacientes realizaban tratamiento de mantenimiento (PLP o profilaxis rutinaria) con AA [estanozolol 43 (65,2%); danazol 1 (1,5%)] (Tabla IX). En los 43 pacientes que estaban tomando estanozolol como PLP la dosis media fue 1,21 mg/24 horas (desviación estándar 2,28 mg/24 horas), la mediana 1 mg/24 horas (rango intercuartílico 0,5-1 mg/24 horas), y la moda 1 mg/24 horas, máximo 6 mg/24 horas; mínimo 0,42 mg/24

horas. El paciente que estaba en tratamiento con danazol tomaba 200 mg/día. Ninguno de los pacientes que estaban tomando AAs estaba al mismo tiempo tomando antifibrinolíticos en el momento de la realización del POEMO al ser un criterio de exclusión del estudio.

		Nº POEMOs (n, %)
PLP con AAs	No	22 (33,3)
	Estanozolol	43 (65,2)
	Danazol	1 (1,5)

Tabla IX: Profilaxis a largo plazo o tratamiento de mantenimiento con AAs.

En 22 procedimientos (33,3%) se introdujeron o se incrementó la dosis de AAs como profilaxis preprocedimiento o PCP. En un caso se introdujo estanozolol a dosis de 6 mg/día dos días antes del procedimiento y en los 21 casos restantes se aumentó su dosis. La dosis de estanozolol definitiva tras incremento de dosis (considerando todos los POEMOS): media 2,22 mg/24 horas (desviación estándar 2,63 mg/24 horas); mínimo 0 mg/24 horas; máximo 6 mg/24 horas; mediana 0,6 mg/24 horas; rango intercuartílico (Q3 6 mg/24 horas – Q1 0 mg/24 horas); rango de 0 a 6 mg/24 horas).

Se administró pdhC1INH (Berinert®; CSL-Behring, Marburgo, Alemania) intravenoso (IV) como PCP en 42 procedimientos (63,6%) (Tabla X): 500 UI en 22 casos (33,3%) y 1.000 UI en 20 (30,3%).

		Nº POEMOs n (%)
Administración pdhC1INH previo al POEMO	NO	24 (36,4)
	500 U	22 (33,3)
	1000 U	20 (30,3)

Tabla X: Administración de pdhC1INH como profilaxis a corto plazo pre-POEMO.

Sólo 9 procedimientos (13,6%) se llevaron a cabo sin PCP, es decir, no estaban tomando ningún tratamiento de mantenimiento ni se introdujeron AA ni se llegó a administrar pdhC1INH, estando encuadrados en el grupo terapéutico 1 (Tabla XI).

		Grupos terapéuticos								Total
		1	2	3	4	5	6	7	8	
Desarrollo de AE	NO n (%)	6 (9,1)	12 (18,2)	0 (0,0)	1 (1,5)	12 (18,2)	11 (16,7)	3 (4,5)	18 (27,3)	63 (95,5)
	SI n (%)	3 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (4,5)
Total n (%)		9 (13,6)	12 (18,2)	0 (0,0)	1 (1,5)	13 (18,2)	11 (16,7)	3 (4,5)	18 (27,3)	66 (100,0)

Tabla XI: Desarrollo de angioedema y distribución de POEMOs en los 8 grupos terapéuticos posibles.

Tres pacientes desarrollaron AE faringo-laríngeo leve menos de 48 horas tras tres procedimientos (Tabla XII). Dos de ellos tras una exodoncia y uno tras colocación de un puente dentario.

Cabe destacar una paciente con ortodoncia, que toleró su colocación tras 500 UI de pdhC1INH, pero que desarrolló varios cuadros de edema leve de paladar en los meses siguientes. Como el AE se produjo más de 48 horas tras la colocación de la ortodoncia, este caso se excluyó de los análisis estadísticos.

En los tres casos en que el AEVAS se produjo en menos de 48 horas tras el procedimiento, éste cedió de forma espontánea en menos de 24 horas sin realización de ningún tratamiento. En ninguno de los 3 casos el paciente estaba realizando PLP con AA ni se introdujeron como PCP ni en ningún caso se había administrado pdhC1INH como PCP (Tabla XII).

De los 9 procedimientos llevados a cabo en los pacientes que no estaban con tratamiento de PLP con AA ni realizaron PCP con AA ni pdhC1INH (Grupo 1), 3 casos (33,3%) sufrieron AE faringo-laríngeo leve.

No hubo ningún procedimiento que se realizara en un paciente que no estuviera tomando AA y que se introdujeran los AA como PCP sin asociar pdhC1INH (grupo 3).



Paciente (género/ edad en años)	Tratamiento base con AA	PCP con AA	PCP con pdhC1INH	Tipo de AEH	Tipo de POEMO	Tipo de AEVAS (tiempo tras POEMO)	Grado actividad enfermedad
Varón, 19	NO	NO	NO	AEH-C1-INH tipo I	Exodoncia de un molar del juicio	AE faríngeo leve (menos de 48 horas)	1 (mínimo)
Mujer, 20	NO	NO	NO	AEH-C1-INH tipo I	Exodoncia de dos molares del juicio	AE faríngeo leve (menos de 48 horas)	0 (asintomático)
Varón, 57	NO	NO	NO	AEH-C1-INH tipo I	Puente dentario	AE faríngeo leve (menos de 48 horas)	0 (asintomático)
Mujer, 15	NO	NO	SI (500U)	AEH-C1-INH tipo I	Prótesis ortodóntica	AE paladar (más de 48 horas)	5 (leve)

Tabla XII: Casos donde se produjo AEVAS tras realización de POEMO.

El único procedimiento llevado a cabo en un paciente que no estaba con AA como tratamiento de base y en el que se introdujeron preprocedimiento (Grupo 4; n=1) no sufrió AE. Dicho paciente también tomó pdhC1INH como profilaxis preprocedimiento. La mayor parte de los procedimientos (n=18) se realizaron en pacientes que estaban tomando AAs como PLP y se aumentó la dosis como PCP y se asoció PCP con pdhC1INH.

Se encontró asociación significativa entre desarrollo de angioedema faringo-laríngeo post-procedimiento odontostomatológico y no recibir tratamiento de mantenimiento con AA (Test Exacto de Fisher:  $P=0,034$ ) (Tabla XIII).

		Profilaxis a largo plazo con AA	
		NO	SI
Desarrollo de angioedema	NO	19 (28,8%)	44 (66,7%)
	SI	3 (4,5%)	0 (0%)

Tabla XIII: Asociación entre “Profilaxis a largo plazo” y “No desarrollo de angioedema de localización faringo-laríngea” (Test Exacto de Fisher;  $P=0,034$ ).

Asimismo, se encontr3 una asociaci3n estadísticamente significativa entre administraci3n de pdhC1INH pre-procedimiento y no desarrollo de angioedema de localizaci3n faringo-laríngica (Test Exacto de Fisher:  $P=0,044$ ) (Tabla XIV).

		Administraci3n de pdhC1INH como PCP	
		NO	SI
Desarrollo de angioedema	NO n (%)	21 (33,3)	42 (66,7)
	SI n (%)	3 (100,0)	0 (0,0)

Tabla XIV: Asociaci3n entre “Administraci3n de pdhC1INH pre-procedimiento odontoestomatol3gico” y “No desarrollo de angioedema de localizaci3n faringo-laríngica”. Test Exacto de Fisher ( $P=0,044$ ).

Se encontr3 asociaci3n estadísticamente significativa entre desarrollo de angioedema faringo-laríngico leve post-POEMO y no tratamiento de mantenimiento con AA ni introducci3n/aumento de AA ni administraci3n de pdC1INH pre-POEMO, es decir, aquellos procedimientos encuadrados en el Grupo Terapéutico 1 (Test Exacto de Fisher:  $P=0,002$ ). (Tabla XV).

		Grupos terapéuticos	
		Grupo I (no AA ni pdhC1INH)	Resto de grupos
Desarrollo de angioedema	NO n (%)	6 (9,5)	57 (90,5)
	SI n (%)	3 (100)	0 (0)

Tabla XV: Grupos terapéuticos; pacientes que no estaban con AA como tratamiento de mantenimiento, ni se increment3 su dosis preprocedimiento, ni se administr3 pdhC1INH (Grupo I) y resto de casos posibles. (Test Exacto de Fisher:  $P=0,002$ ).

### 1.2-) Análisis del cálculo de forma retrospectiva del grado de actividad del Angioedema Hereditario por Déficit del Inhibidor de la C1 Esterasa (C1-INH) en cada paciente previo a cada Procedimiento Odontostomatológico, Maxilofacial y Otorrinolaringológico realizado.

Una vez analizados los resultados, se observó que los tres únicos episodios de AE menos de 48 horas tras el POEMO se produjeron en pacientes en estadio leve del AEH-C1-INH. Se encontró una asociación significativa entre desarrollo de AE faríngeolaringeo y estadio leve de gravedad de la enfermedad en el último año pre-procedimiento (Prueba U de Mann Whitney:  $P=0,022$ ). En la Figura 17 puede observarse la frecuencia de pacientes en los diferentes grados de actividad de la enfermedad.

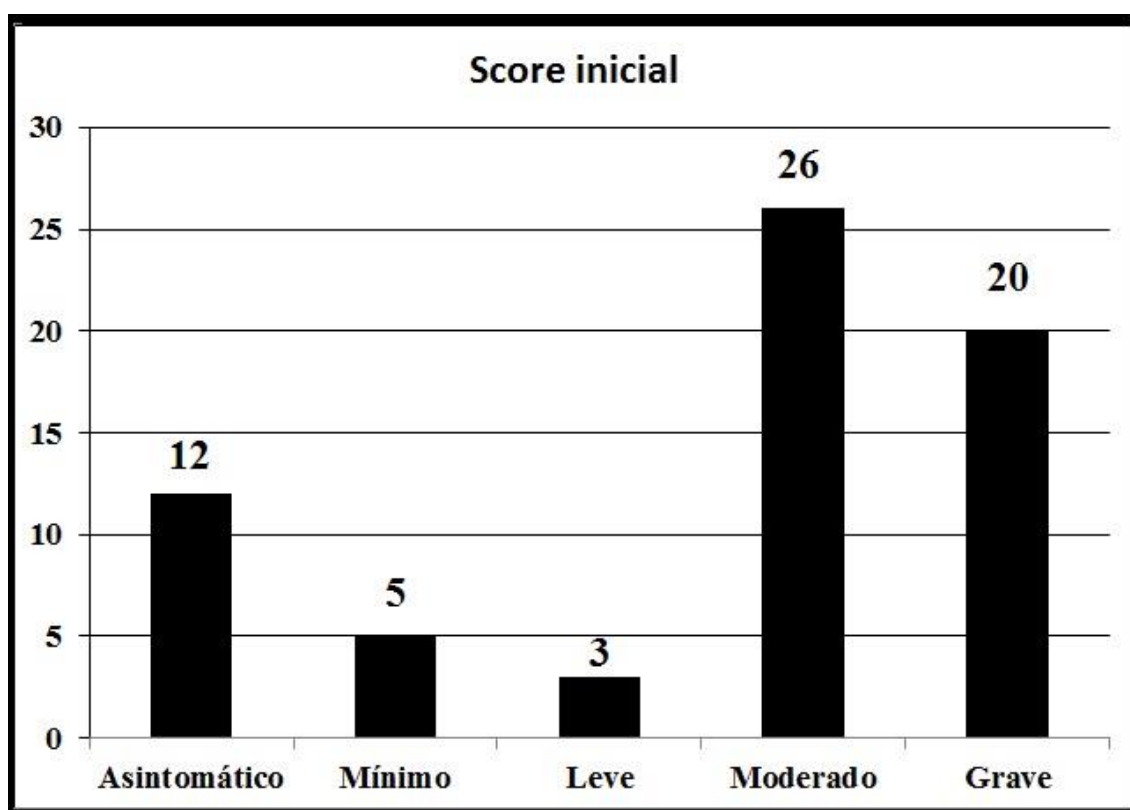


Figura 17: Grado de actividad de la enfermedad durante el último año.

Dado que en el cálculo de la escala de gravedad del AEH-C1-INH según la escala de Agostoni et al de 2004<sup>(41)</sup> (41), el tratamiento con AAs contribuye en un porcentaje alto a la puntuación final y al nivel de gravedad del AEH-C1-INH y para analizar si realmente esta asociación se relacionaba con la gravedad de la enfermedad o con la ausencia de tratamiento con AA y si había un factor de confusión, se recalculó la puntuación total de la escala de

gravedad, quitando los puntos debidos al tratamiento con AAs y se reclasific3 la gravedad del AEH-C1-INH en cada procedimiento (Figura 18).

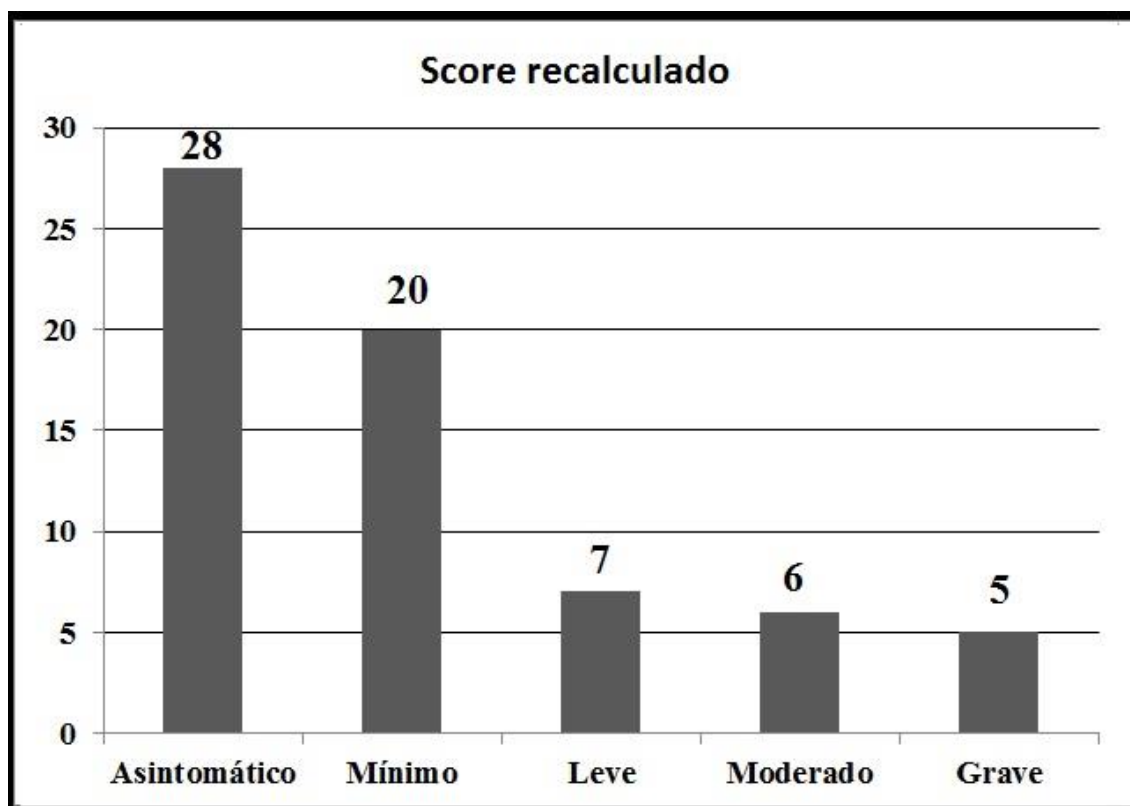


Figura 18: Grado de actividad de la enfermedad durante el último año, sin considerar la puntuaci3n asignada al tratamiento de mantenimiento.

Una comparativa de la diferencia de puntuaci3n entre el score inicial y el recalculado puede observarse en la Tabla XVI y la Figura 19.

	Frecuencia (%)	Frecuencia recalculada (%)
Asintomático	12 (18,2)	28 (42,4)
Mínimo	5 (7,6)	20 (30,3)
Leve	3 (4,5)	7 (10,6)
Moderado	26 (39,4)	6 (9,1)
Grave	20 (30,3)	5 (7,6)

Tabla XVI: Comparativa del grado de actividad de la enfermedad durante el último año considerando ambas puntuaciones.

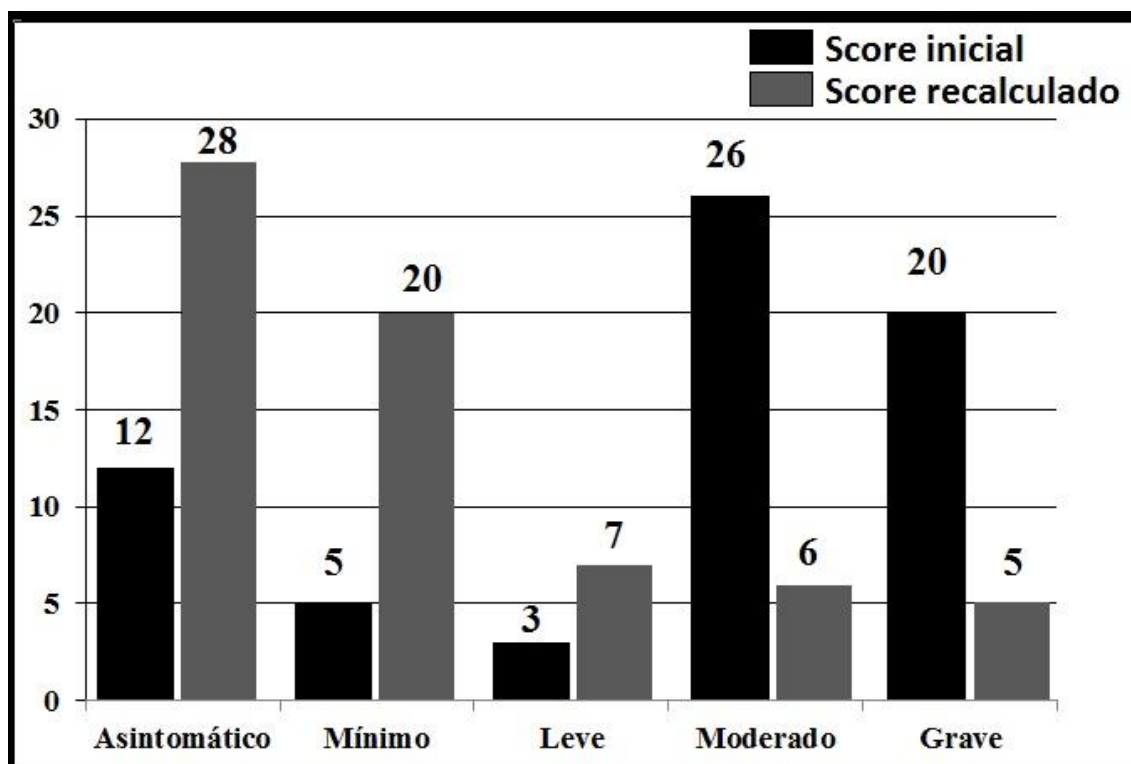


Figura 19: Comparativa del grado de actividad de la enfermedad durante el último año considerando ambas puntuaciones.

Se observó que la asociación entre desarrollo de AE post-POEMO y estadio leve de gravedad del AEH-C1-INH desaparecía tras el nuevo cálculo del estadio de gravedad del AEH-C1-INH (Prueba U de Mann-Whitney;  $P=0,1833$ ), confirmando que el tratamiento con AA era un factor de confusión.

No se observaron complicaciones consistentes en edema facial o laríngeo u otra localización en los procedimientos llevados a cabo por miembros del servicio de cirugía oral y maxilofacial. Todos estos casos habían recibido PCP y estaban encuadrados en los grupos terapéuticos 2 a 8. Sólo se produjo un caso de absceso dental post-exodoncia, que fue tratado con drenaje con administración previa de pdhC1INH sin llegar a desarrollar AE faringo-laríngeo.

### 1.3-) Análisis de la seguridad de la premedicación con andrógenos atenuados y/o concentrado plasmático de C1 Inhibidor.

Para dar respuesta al objetivo secundario de “análisis de la seguridad de la premedicación con AA y/o pdhC1INH”, se dividió en dos partes:

- a) En cuanto a los AA, se analizaron la presencia o ausencia de síntomas y/o signos relacionados con cuatro de sus efectos secundarios más frecuentes: aumento de peso, crecimiento de vello, alteraciones menstruales e incremento de masa muscular. Los resultados puede verse en la Tabla XVII (donde: NA es “no aplica”, “☒” es presencia y “☐ casilla en blanco” es ausencia de síntomas y/o signos).

Nr Id. Pac.	Nr Id. POEMO	Género	AA Manten.	Incremento AA	Aumento de peso	Crecimiento Vello	Alteraciones menstruales	Incremento masa muscular
1	1	Masculino	Sí	Sí	☐	☐	NA	☐
2	2	Femenino	No	Sí	☐	☐	☐	☐
3	3	Femenino	No	Sí	☐	☐	☐	☐
3	4	Femenino	Sí	Sí	☐	☐	☐	☐
3	5	Femenino	Sí	Sí	☐	☐	☐	☐
4	6	Masculino	No	No	☐	☐	NA	☐
4	7	Masculino	No	Sí	☐	☐	NA	☐
4	8	Masculino	No	Sí	☐	☐	NA	☐
4	9	Masculino	No	No	☐	☐	NA	☐
5	10	Femenino	Sí	Sí	☐	☐	☐	☐
5	11	Femenino	Sí	Sí	☐	☐	☐	☐
5	12	Femenino	Sí	Sí	☐	☐	☐	☐
5	13	Femenino	Sí	Sí	☐	☐	☐	☐
5	14	Femenino	Sí	Sí	☐	☐	☐	☐
5	15	Femenino	Sí	No	☐	☐	☐	☐
6	16	Femenino	Sí	Sí	☐	☐	☐	☐
7	17	Femenino	Sí	Sí	☐	☐	☐	☐
7	18	Femenino	Sí	Sí	☐	☐	☐	☐
8	19	Masculino	No	Sí	☐	☐	NA	☐
9	20	Masculino	No	Sí	☐	☐	NA	☐
9	21	Masculino	No	Sí	☐	☐	NA	☐
9	22	Masculino	No	Sí	☐	☐	NA	☐
10	23	Masculino	No	Sí	☐	☐	NA	☐
11	24	Femenino	No	No	☐	☐	☐	☐
12	25	Femenino	Sí	Sí	☐	☐	☐	☐
12	26	Femenino	Sí	Sí	☐	☐	☐	☐
12	27	Femenino	Sí	Sí	☐	☐	☐	☐
12	28	Femenino	Sí	Sí	☐	☐	☐	☐

13	29	Femenino	Sí	Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	30	Femenino	Sí	Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	31	Femenino	Sí	Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	32	Femenino	Sí	Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	33	Femenino	Sí	Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	34	Masculino	No	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	<input type="checkbox"/>
14	35	Masculino	No	Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	<input type="checkbox"/>
14	36	Masculino	Sí	Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	<input type="checkbox"/>
14	37	Masculino	Sí	Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	<input type="checkbox"/>
14	38	Masculino	Sí	Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	<input type="checkbox"/>
15	39	Femenino	No	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	40	Femenino	Sí	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	41	Femenino	Sí	Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	42	Femenino	Sí	Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	43	Femenino	Sí	Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	44	Femenino	Sí	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	45	Femenino	Sí	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	46	Femenino	Sí	Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	47	Femenino	No	Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	48	Femenino	Sí	Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	49	Femenino	Sí	Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	50	Femenino	Sí	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	51	Femenino	Sí	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	52	Femenino	Sí	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	53	Femenino	Sí	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	54	Femenino	Sí	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	55	Femenino	Sí	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	56	Femenino	Sí	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	57	Femenino	Sí	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	58	Masculino	No	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	<input type="checkbox"/>
22	59	Masculino	Sí	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	<input type="checkbox"/>
23	60	Femenino	No	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	61	Femenino	No	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	62	Femenino	No	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	63	Femenino	No	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	64	Masculino	Sí	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	<input type="checkbox"/>

25	65	Masculino	No	Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	<input type="checkbox"/>
25	66	Masculino	No	Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	<input type="checkbox"/>

Tabla XVII: Análisis de la seguridad de AA en cada POEMO.

- b) En cuanto al pdhC1INH, se analizó la seroconversi3n frente a Virus de la Hepatitis A [IgM frente a VHA (CLIA)], Virus de la Hepatitis B [Antígeno de Superficie del Virus de la Hepatitis B (HBs Ag), Anticuerpos anti-core del Virus de la Hepatitis B (Anti-HB core)], Virus de la Hepatitis C [Anticuerpos frente al Virus de la Hepatitis C (Ac VHC)] y Anticuerpos frente al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH – ELISA). Los resultados pueden verse en la TABLA XVIII (donde la línea superior de cada casilla indica la condici3n serol3gica antes de la administraci3n de pdhC1INH, y la casilla inferior de cada casilla indica la condici3n serol3gica despu3s de la administraci3n de pdhC1INH). Adem3s se analizó la presencia o ausencia de fenómenos tromb3ticos y los sntomas de reacciones alérgicas o signos precoces de reacciones de hipersensibilidad (como, por ejemplo, taquicardia, hipertensi3n o hipotensi3n, rubor, ronchas, disnea, cefalea, mareos, náuseas).

Nr Id. Pac.	Nr Id. POEMO	pdhC1INH	Edad (años)	IgM VHA (CLIA)	HBs Ag	Anti-HB Core	VHC (ELISA)	VIH (ELISA)	Fenómenos tromb3ticos	Fenómenos alérgicos
1	1	Sí	24,90	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
2	2	Sí	25,82	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
3	3	Sí	29,91	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
3	4	Sí	31,10	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
3	5	Sí	31,31	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
4	6	No	57,07	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
4	7	Sí	57,50	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
4	8	Sí	60,47	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No



Eficacia y seguridad de la profilaxis a corto plazo con Andr6genos Atenuados y/o Concentrado Plasmático de C1 Inhibidor en la realizaci3n de Procedimientos odontoestomatol3gicos, maxilofaciales y otorrinolaringol3gicos en pacientes con Angioedema Hereditario por d6ficit de la Proteína Inhibidor de la C1 Esterasa funcionalmente activa

4	9	No	60,49	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
5	10	Sí	67,06	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
5	11	Sí	67,08	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
5	12	Sí	67,66	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
5	13	Sí	67,68	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
5	14	Sí	68,62	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
5	15	No	68,73	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
6	16	Sí	53,59	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
7	17	Sí	25,25	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
7	18	Sí	25,95	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
8	19	Sí	43,10	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
9	20	Sí	44,28	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
9	21	Sí	46,68	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
9	22	Sí	46,72	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
10	23	Sí	49,09	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
11	24	No	53,78	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
12	25	Sí	56,59	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
12	26	Sí	56,59	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
12	27	Sí	57,31	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No

12	28	Sí	57,98	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
13	29	Sí	29,91	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
13	30	Sí	30,33	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
13	31	Sí	30,54	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
13	32	Sí	30,85	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
13	33	Sí	32,10	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
14	34	No	19,88	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
14	35	Sí	21,90	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
14	36	Sí	21,91	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
14	37	Sí	21,91	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
14	38	Sí	23,60	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
15	39	No	20,00	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
16	40	No	25,93	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
16	41	Sí	28,14	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
16	42	Sí	28,50	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
16	43	Sí	28,55	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
16	44	No	34,55	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
16	45	No	34,70	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
17	46	Sí	44,80	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No

18	47	Sí	15,89	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
19	48	Sí	43,92	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
19	49	Sí	43,96	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
20	50	No	48,72	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
20	51	No	49,72	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
20	52	No	50,72	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
20	53	No	51,72	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
20	54	No	52,72	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
20	55	No	53,72	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
20	56	No	54,72	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
20	57	No	55,72	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
21	58	No	54,12	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
22	59	No	66,99	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
23	60	No	39,62	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
23	61	No	41,96	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
23	62	No	45,62	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
23	63	No	45,62	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
24	64	No	41,16	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
25	65	Sí	19,76	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No

25	66	Sí	21,76	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	Negativo / Negativo	No	No
----	----	----	-------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	----	----

Tabla XVIII: Análisis de la seguridad de pdhC1INH en cada POEMO.

## 2-) Análisis de los resultados de las encuestas recibidas en el portal de internet para estratificar el riesgo quirúrgico de desencadenamiento de ataques de angioedema de localización faringo-laríngea según el Procedimiento Odontoestomatológico, Maxilofacial y Otorrinolaringológico realizado.

Consultados los 14 miembros del Grupo Español de Estudio de Angioedema mediado por Bradicininina (GEAB) en el año 2014, se obtuvo respuesta por parte de 4 de ellos comunicando que desconocían la mayoría de POEMOs que se debían puntuar, ya que no tenían los conocimientos necesarios, siendo algo que se repetía en los sucesivos encuestados. Un motivo similar fue comunicado por 3 inmunólogos pertenecientes al Servicio de Inmunología del Hospital Universitario La Paz de Madrid. Se recibieron 4 encuestas de alergólogos del GEAB, desechándose todas ellas. No se recibió ninguna encuesta válida por parte de los inmunólogos, sino el motivo por el cual no se realizaron.

Se escribió por correo electrónico a las sociedades españolas de las diferentes especialidades, obteniendo respuesta conforme a lo que se pedía en la encuesta, por parte de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM) a través de la dirección de correo electrónico de la secretaría y la presidencia. No se obtuvo respuesta alguna por parte de las siguientes sociedades: Consejo de Dentistas (Organización Colegial de Dentistas de España ([info@consejodentistas.es](mailto:info@consejodentistas.es)), Sociedad Española de Odontología Conservadora ([sociedad.seoc@gmail.com](mailto:sociedad.seoc@gmail.com)), Sociedad Española de Cirugía Bucal ([secretaria@secibonline.com](mailto:secretaria@secibonline.com)), Sociedad Española de Ortodoncia ([sedo@sedo.es](mailto:sedo@sedo.es)), Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración ([sepa@sepa.es](mailto:sepa@sepa.es)), Sociedad Española de Prótesis Estomatológica y Estética ([sepes@infomed.es](mailto:sepes@infomed.es)), Asociación Española de Endodoncia ([aede@infomed.es](mailto:aede@infomed.es)) y Sociedad Española de Inmunología ([gestionSEI@inmunologia.org](mailto:gestionSEI@inmunologia.org)). La Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvicofacial (SEORL-PCF) respondió comunicando que tenía un régimen muy restrictivo con respecto a las comunicaciones que se realizaban a sus socios, aunque se comprometieron a realizar un aviso a través de sus redes sociales, remitiendo la información al presidente de la Comisión de Rinología y Alergia por si tuviese disponibilidad para atender la consulta. Finalmente no se realizó ninguna difusión a través de sus redes sociales ni se obtuvo respuesta alguna desde el citado comité.

Se obtuvieron un total de 26 encuestas válidas por parte de cirujanos orales y maxilofaciales durante el período que estuvo abierto el portal web [www.inmunosalud.es](http://www.inmunosalud.es)

Con vistas a obtener unos datos demográficos básicos de los encuestados de forma anónima se solicitaba responder a las preguntas:

- a) ¿Cuántos años hace que terminó la especialidad?, para tener una idea de la experiencia. La mayoría de especialistas que completaron la encuesta de forma satisfactoria se encontraba en el rango de 5 a 15 años desde la finalización de la especialidad (Tabla XIX).

Años desde finalización de la especialidad	Menos de 5 años	5 a 9 años	10 a 14 años	15 a 19 años	20 a 24 años	25 ó más años
Nr especialistas	3	9	10	3	1	0

Tabla XIX: Años de experiencia profesional en medicina oral y maxilofacial medidos desde que finalizó el período de docencia MIR.

- b) ¿Cuál es su especialidad? En un principio se consideró la posibilidad de incluir más de una especialidad a la hora puntuar en los diferentes riesgos quirúrgicos: odontología, cirugía oral y maxilofacial, otorrinolaringología, alergología, inmunología, medicina familiar y comunitaria, urgencias y emergencias (no es una especialidad como tal pero tienen la capacidad de tratar ataques de AE), anestesiología y reanimación, medicina interna, neumología, pediatría, medicina intensiva y aparato digestivo. No obstante, se pudo comprobar a través de los comentarios de 8 alergólogos y 3 inmunólogos que desconocían la mayoría de POEMOs a pesar de su descripción.
- c) ¿Conoce el AEH-C1-INH?, para tener una idea de sus conocimientos en la enfermedad. Todos los cirujanos orales y maxilofaciales que rellenaron la encuesta, contestaron que conocían la enfermedad
- d) ¿Ha tratado usted personalmente a algún paciente con AEH-C1-INH?, para tener una idea de su experiencia profesional en el tratamiento de la enfermedad. Del total, sólo 2 cirujanos orales y maxilofaciales no habían tratado personalmente un paciente con AEH-C1-INH. Debido al anonimato de la encuesta, no se pudo saber a qué hospitales pertenecían.

Se le indicó a los profesionales de la salud odontoestomatológica, maxilofacial y ORL que puntuasen cada POEMO según el riesgo de padecer un episodio de AEVAS en las categorías:

- a) riesgo mínimo: riesgo esperado menor del 2% de todos los POEMO realizados.
- b) riesgo intermedio: riesgo esperado entre el 2% y menor al 20% de todos los POEMO realizados.

- c) riesgo máximo: riesgo esperado mayor del 20% de todos los POEMO realizados.

### **3-) Análisis del riesgo quirúrgico de desencadenamiento de ataques de angioedema de localización faringo-laríngea según el tipo de Procedimiento Odontoestomatológico, Maxilofacial y Otorrinolaringológico realizado con vistas a la elaboración de un algoritmo de profilaxis a corto plazo.**

Los POEMOs pueden dividirse en procedimientos diagnósticos y procedimientos terapéuticos según sea su finalidad. En la descripción de cada procedimiento nos basaremos en el “Código de tratamientos, actos dentales y nomenclátor”<sup>(248)</sup> del Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos en su versión revisada en mayo de 2006.

#### **3.1-) Consideraciones previas y necesarias anatómicas de los dientes**

Los “dientes” son órganos duros, implantados en los rebordes alveolares del maxilar superior y de la mandíbula, que emergen de las encías, de forma que los superiores se confrontan con los inferiores para cumplir con la función de la masticación, además de jugar un papel importante en la articulación de los sonidos<sup>(249)</sup>. Las partes anatómicas del “diente adulto” son: a) cuello (parte del diente que está abrazada por la mucosa); b) corona (parte que emerge de la mucosa); y c) raíz (parte incrustada en el alvéolo). La “dentina” o marfil” se encuentra en estas tres zonas anatómicas; mientras que el “esmalte” cubre a la dentina sólo en la corona y el “cemento” se extiende por cuello y raíz por fuera de la dentina. Es según la forma y función de la corona (recubierta por el esmalte) la que permite distinguir en las siguientes clases de dientes:

- a) Incisivos: forma de pala aplanada de adelante atrás con borde cortado a bisel; función de corte de alimentos; número de cuatro en cada arcada (en total, hay ocho, que poseen la característica de ser unirradiculares).
- b) Caninos (o colmillos): forma cónica acabada en punta; función de desgarrar de alimentos; número de dos en cada maxilar (en total, hay cuatro, que poseen la característica de ser unirradiculares).
- c) Premolares (o bicúspides): forma cuboidea con dos tubérculos en la cara masticatoria; número de cuatro en cada arcada (en total, hay ocho, que por regla general poseen la característica de ser unirradiculares).
- d) Molares: forma cuboidea con cuatro o cinco tubérculos con amplia superficie de molienda en la cara masticatoria; número de seis en cada arcada (en total, hay doce, donde los de la arcada inferior poseen la característica de tener dos raíces, y los de la arcada superior poseen tres raíces).

### **3.2-) Procedimientos diagnósticos radiológicos y la importancia de los Medios de Contraste Radiológico yodados (MCR):**

Aunque no sean procedimientos terapéuticos propiamente dichos merece la pena reseñar los diferentes procedimientos diagnósticos por imágenes roentgenográficas (las obtenidas mediante rayos Roentgen o X) ya que en algunas puede precisarse de la administración de Medios de Contraste Radiológicos (MCR) yodados. Una clasificación según el campo o territorio anatómico radiografiado que aparece en el “Código de tratamientos, actos dentales y nomenclátor”<sup>(248)</sup>, actualmente en vigor, las divide en:

a) Radiografías intraorales:

- Radiografía intraoral de aleta de mordida
- Radiografía intraoral periapical
- Radiografía intraoral oclusal

b) Radiografías extraorales:

- Ortopantomografía o radiografía panorámica: radiografía general, extrabucal, del conjunto buco-facial donde se registra simultáneamente la imagen de todos los dientes existentes, así como las zonas peridentarias, periapicales y sus relaciones con estructuras anatómicas vecinas.
- Telerradiografía frontal de cráneo: radiografía lateral de cráneo telemétrica con fines cefalométricos.
- Telerradiografía lateral de cráneo: radiografía extrabucal pósterio-anterior (o ánteroposterior) telemétrica útil en el diagnóstico y seguimiento de las asimetrías y látero-desviaciones del conjunto dento-facial.
- Radiografía lateral desenfilada de la mandíbula: radiografía extrabucal oblicua en la que el foco y la película se orientan respecto al cráneo de forma que se evite la superposición ósea contralateral.
- Tomografías de la Articulación Temporomandibular (ATM): “cortes” radiográficos a nivel de ambas articulaciones cráneo-mandibulares o ATM en apertura y cierre bucal.
- Sialografía: exploración radiológica extrabucal, de una glándula salival y de sus conductos secretores, con ayuda de un medio de contraste introducido por la desembocadura del conducto, previa cateterización de su ostium.

- Radiografía de carpo (o de muñeca y mano) (complementaria, que sirve para correlacionar la edad ósea y el crecimiento general con el desarrollo de parámetros dentales y óseos buco-faciales).
- c) Tomografías computarizadas (TC), donde en ocasiones se puede necesitar la administración sistémica de MCR yodados
- TC maxilar: obtiene reconstrucciones tomográficas del tercio medio facial (arcadas dentoalveolares maxilares y sus relaciones anatómicas vecinas, principalmente fosas nasales y senos maxilares) además de información sobre calidad y espesor ósea.
  - TC mandibular: obtiene reconstrucciones tomográficas del tercio inferior facial (arcadas dentoalveolares mandibulares y sus relaciones anatómicas vecinas, principalmente raíces dentales y distancia de la cresta alveolar con el nervio dentario inferior).

### **3.3-) Procedimientos terapéuticos: procedimientos médico-quirúrgicos de riesgo bajo en pacientes con angioedema hereditario por deficiencia de C1 Inhibidor**

En el Consenso Húngaro-canadiense de 2007 (publicado en el año 2008) se sigue haciendo la diferencia entre procedimientos menores o mayores/intubación, aunque no se especifica qué se entiende por menor y mayor y por lo tanto dónde está encuadrado cada tipo de procedimiento<sup>(117)</sup>.

Por el contrario, si atendiésemos al análisis de resultados de la encuesta on-line se harían tres subgrupos en la estratificación del riesgo quirúrgico según el riesgo de desencadenamiento de AE faringo-laríngeo: riesgo mínimo, riesgo intermedio y riesgo máximo.

#### **Los procedimientos que implican un riesgo bajo son:**

- a) Infiltración de anestesia local
- b) Toma de impresiones
- c) Obturaciones
- d) Pulpectomías
- e) Apertura de pulpa
- f) Instrumentación de conductos radiculares
- g) Limpieza de boca
- h) Tallados coronales selectivos
- i) Tallados para la colocación de prótesis o coronas
- j) Colocación de coronas
- k) Colocación de prótesis



- l) Segundas fases y fases protésicas en la colocación de implantes (siempre que no impliquen procedimientos indicados en los apartados posteriores)
- m) Colocación de dispositivos ortodóncicos a nivel dentario y sellados dentarios.

### **3.3.1-) Infiltración de anestesia local.**

Según la topografía de las estructuras que conforman el periodonto donde se deposita el anestésico se pueden diferenciar los siguientes tipos de anestesia local en odontoestomatología<sup>(250-253)</sup>:

- a. Mucosa (anestesia tópica): se emplea escasa cantidad de anestésico local a baja concentración limitando el área de aplicación para minimizar la absorción a través de la mucosa local.
- b. Submucosa (anestesia más superficial obtenida por punción e infiltración): se pueden a su vez distinguir tres subtipos:
  - i. Submucosa superficial: el anestésico local se deposita justamente debajo de la mucosa.
  - ii. Submucosa paraapical suprapariosteal: el anestésico local se deposita entre mucosa y periostio.
  - iii. Submucosa papilar: el anestésico local se deposita directamente en la papila interdental.
- c. Subperiosteal: el anestésico local se deposita entre el periostio y la cortical del maxilar. Al distender el periostio hace que sea una técnica dolorosa.
- d. Intraósea<sup>(257)</sup>: el anestésico local se deposita en el espesor de la medular del hueso maxilar, que a su vez puede subdividirse en:
  - i. Intraósea intradiplómica: el anestésico local se deposita cerca del ápice del diente que se desea anestesiarse.
  - ii. Intraósea intraseptal: el anestésico local se deposita en el hueso de la cresta alveolar o septo interdental.
- e. Intraligamentosa<sup>(257)</sup>: el anestésico local se deposita en el espacio periodontal.
- f. Intrapulpar: el anestésico local se deposita dentro de la cámara pulpar o del conducto radicular.

En cada parte de los resultados, con el fin de centrar la atención en los porcentajes, se volverán a reproducir los resultados de la puntuación de la clasificación de riesgo quirúrgico de diferentes POEMOs en paciente sin patología objetivable con un estado de salud cercano a la normalidad que atienden en su labor asistencial diaria los Cirujanos Orales y Maxilofaciales, es

decir, pacientes sin AEH-C1-INH en la primera línea de cada casilla (con su porcentaje) y en paciente con AEH-C1-INH en la segunda línea de cada casilla (con su porcentaje correspondiente).

En cuanto a la infiltración de anestesia local, puede decirse que existe un consenso en las encuestas de clasificar a todas las técnicas, excepto a la infiltración de anestesia troncular a nivel del nervio alveolar inferior o bucal, como de riesgo mínimo de AE. Por el contrario, la infiltración de anestesia troncular a nivel del nervio alveolar inferior o bucal podría ser clasificada como “de riesgo intermedio” de AE tanto en pacientes sin AEH-C1-INH como con AEH-C1-INH debido a porcentajes del 88,46% y 92,30% respectivamente. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo mínimo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo mínimo, excepto la infiltración a nivel de nervio alveolar inferior o bucal (Tabla XX).

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Infiltración de anestesia local</b>				
• Mucosa.	26 (100%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Submucosa.	24 (92,3%) / 24 (92,3%)	2 (7,69%) / 2 (7,69%)	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Subperióstica.	24 (92,3%) / 23 (88,46%)	2 (7,69%) / 3 (11,53%)	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Intraósea.	24 (92,3%) / 23 (88,46%)	2 (7,69%) / 3 (11,53%)	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Intraligamentosa.	24 (92,3%) / 23 (88,46%)	2 (7,69%) / 3 (11,53%)	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Intrapulpar.	24 (92,3%) / 23 (88,46%)	2 (7,69%) / 2 (7,69%)	0 (0%) / 1 (3,84%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Infiltración de anestesia troncular a nivel nervio alveolar inferior o bucal.	0 (0%) / 0 (0%)	24 (92,3%) / 23 (88,46%)	2 (7,69%) / 3 (11,53%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XX: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la infiltración de anestesia local.

### 3.3.2-) Toma de impresiones.

La impresión dental es una técnica utilizada para copiar o reproducir en negativo, las formas de las piezas dentarias y demás tejidos bucales<sup>(255-257)</sup>. Se pueden dividir en:

- Impresiones anatómicas: proporcionan modelos de estudio que no precisen gran exactitud de detalles, tales como prótesis totales, prótesis removibles, ortodoncia u ortopedia. Se utiliza el alginato contenido en cubetas estándares de plástico o metálicas.
- Impresiones funcionales: proporcionan modelos de trabajo que precisen gran exactitud de detalles. Se utilizan el mercapatano, zinquenol y siliconas contenido en cubetas individuales de acrílico.

A partir de estas impresiones, a través del proceso de vaciado o positivado en el laboratorio del protésico dental, se obtienen los modelos de escayola. Las impresiones deben por tanto reproducir fielmente las estructuras bucales, ya que si presentan burbujas, arrates o cualquier distorsión, o incluso pérdida de humedad, el modelo en escayola y los trabajos posteriores serán defectuosos.

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Toma de impresiones dentales.</b>	26 (100%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XXI: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la toma de impresiones.

En cuanto a la toma de impresiones dentales, puede decirse que existe un consenso entre las encuestas del 100% como para ser considerado un POEMO de “riesgo mínimo” tanto en pacientes sin AEH-C1-INH como con AEH-C1-INH. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo mínimo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo mínimo (Tabla XXI).

### 3.3.3-) Obturaciones

La obturación dental es lo que comúnmente se conoce como “empaste”, es decir, la limpieza de la cavidad resultante de una caries y posterior relleno con algún material. Recupera la anatomía dental para cumplir de nuevo con sus funciones de masticación y oclusión dental, así como la función estética, consiguiendo un buen sellado que impide que vuelva a reproducirse la lesión cariosa<sup>(248)</sup>. Los materiales, colocados en el diente en estado blando que

posteriormente se endurecen y conforman en la boca, pueden ser de; a) amalgama (metálicas); b) resina compuesta o “composite” (un material estético); o c) de alg3n tipo de cemento (principalmente, ion3mero de vidrio).

En cuanto a obturaciones dentales se refiere, puede decirse las 4/5 partes de los encuestados las considera de “riesgo m3nimo”, mientras que cerca de la quinta parte, las considerada de “riesgo intermedio”. El mayor porcentaje en una de las categor3as de riesgo, la de riesgo m3nimo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo m3nimo (Tabla XXII).

	Riesgo m3nimo	Riesgo intermedio	Riesgo m3ximo	No s3 / No contesto
<b>Obturaci3n dental.</b>	24 (92,3%) / 21 (80,76%)	2 (7,69%) / 5 (19,23%)	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XXII: Resultados de la estratificaci3n del riesgo quir3rgico en cuanto a la realizaci3n de obturaciones.

### 3.3.4-) Pulpectom3as.

La “pulpectom3a”<sup>(258)</sup> es definida como la t3cnica de eliminaci3n de forma completa de la pulpa dental y constituye una de las fases de la terapia endod3ntica (v3ase m3s adelante). El objetivo principal es la conservaci3n de los dientes primarios evitando as3 su exodoncia, de tal forma que previene futuros problemas de maloclusi3n.

Está indicada en<sup>(259)</sup>; a) pulpitis irreversible en caso de s3ntomas relatados y/o conclusiones cl3nicas; y b) necrosis pulpar. Por el contrario, est3 contraindicada en<sup>(260)</sup>: a) piezas con reabsorci3n radicular avanzada; b) existencia de 3reas periapicales o interradiculares radiol3cidas (que podr3an comprometer el germen del diente permanente); c) perforaci3n del piso de la c3mara pulpar; d) piezas con destrucci3n coronaria extensa que no permitan su restauraci3n; e) evidencia de reabsorci3n interna; y f) existencia de extrema movilidad.

El procedimiento “endod3ntico” en general consta de varias fases: a) apertura cameral (eliminaci3n y ampliaci3n del techo cameral); b) ex3resis del tejido pulpar cameral y radicular (eliminaci3n de pulpa cameral con curetas est3riles y de pulpa radicular con limas); c) preparaci3n de los conductos radiculares (determinar su longitud por t3cnicas radiol3gicas, ampliaci3n y limpieza con limas endod3nticas, irrigaci3n con soluci3n salina o hipoclorito de sodio); d) obturaci3n de los conductos (con una pasta reabsorbible); e) relleno de la c3mara pulpar; y f) restauraci3n definitiva de la pieza (colocaci3n de corona preformada).

### 3.3.5-) Apertura de pulpa

Ha sido descrita en el apartado anterior al describir la pulpectomía<sup>(258)</sup>. En cuanto a apertura de pulpa con posterior pulpectomía, se observa un aumento del riesgo al comparar pacientes sin AEH-C1-INH con pacientes con AEH-C1-INH, disminuyendo el riesgo mínimo y subiendo el porcentaje de riesgo intermedio. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo mínimo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo mínimo (Tabla XXIII).

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Pulpectomía.</b>	24 (92,3%) / 22 (84,61%)	2 (7,69%) / 4 (15,38%)	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XXIII: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de pulpectomías.

### 3.3.6-) Instrumentación de conductos radiculares

Quizá la clasificación que más nos interese en el caso en particular del déficit de C1 Inhibidor, sería aquella que atiende a la dificultad previsible, cuyo “Protocolo de Categorización de dificultad de los tratamientos de conductos radiculares” aparece reflejado en la Tabla XXIV<sup>(248,261)</sup>.

En cuanto a la instrumentación de conductos radiculares, se observa un aumento del riesgo al comparar pacientes sin AEH-C1-INH con pacientes con AEH-C1-INH, disminuyendo el riesgo mínimo y subiendo el porcentaje de riesgos intermedio y máximo. Probablemente esta variabilidad pudiera deberse a la falta de categorización de la dificultad de los tratamientos de conductos radiculares en nuestro estudio. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo mínimo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo mínimo (Tabla XXV).

Parámetro	Dificultad o riesgo		
	0 (pequeña)	1 (grande)	2 (muy grande)
<b>Historia médica del paciente</b> <input type="checkbox"/> Embarazo <input type="checkbox"/> Enfermedad cardiovascular <input type="checkbox"/> Enfermedad infectocontagiosa <input type="checkbox"/> Alteraciones psíquicas <input type="checkbox"/> Enfermedades congénitas	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Moderadas <input type="checkbox"/> Moderadas	<input type="checkbox"/> Severa <input type="checkbox"/> Hepatitis C <input type="checkbox"/> VIH positivo <input type="checkbox"/> No colabora <input type="checkbox"/> Muy limitantes
<b>Problemas con anestesia local</b> <input type="checkbox"/> Profundidad de la analgesia <input type="checkbox"/> Vasoconstrictor	<input type="checkbox"/> Completa <input type="checkbox"/> Permitido	<input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> Desaconsejado o contraindicado	<input type="checkbox"/> Insuficiente <input type="checkbox"/>
<b>Factores generales</b> <input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Apertura bucal disminuida <input type="checkbox"/> Dificultad de realizar radiografías intraorales	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Infrecuentes <input type="checkbox"/> Menos de 4 cm (en dientes anteriores) <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Intensas <input type="checkbox"/> Menos de 4 cm (en dientes posteriores) <input type="checkbox"/> Menos de 2 cm (en dientes anteriores)
<b>Espacio pulpar</b> <input type="checkbox"/> Calcificaciones pulpares	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Intracamerales	<input type="checkbox"/> Intracanaliculares
<b>Anatomía canalicular</b> <input type="checkbox"/> Número de conductos <input type="checkbox"/> Curvaturas regulares <input type="checkbox"/> Angulaciones / dilaceraciones <input type="checkbox"/> Curvaturas apicales <input type="checkbox"/> Bifurcaciones <input type="checkbox"/> Longitud <input type="checkbox"/> Diámetro de conductos <input type="checkbox"/> Ápice	<input type="checkbox"/> Uno <input type="checkbox"/> <30° <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> φ lima >10 <input type="checkbox"/> Cerrado	<input type="checkbox"/> Hasta cuatro <input type="checkbox"/> >30° <input type="checkbox"/> <30° <input type="checkbox"/> <30° <input type="checkbox"/> En primeros 3 mm <input type="checkbox"/> Anteriores > 30 mm <input type="checkbox"/> <12mm <input type="checkbox"/> φ lima <10 <input type="checkbox"/> Abierto y recto	<input type="checkbox"/> Más de cuatro <input type="checkbox"/> <60° <input type="checkbox"/> >30° <input type="checkbox"/> >30° <input type="checkbox"/> Después de 3 mm <input type="checkbox"/> Posteriores >25 mm <input type="checkbox"/> φ lima <8 o esclerosado <input type="checkbox"/> Abierto y abocardado
<b>Tratamientos previos</b> <input type="checkbox"/> Conductoterápico <input type="checkbox"/> Refuerzos intrarradiculares <input type="checkbox"/> Coronas <input type="checkbox"/> Malposición dentaria <input type="checkbox"/> Dificultad para aislamiento	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Si, poste o espiga <5 mm o tornillo <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Versión o rotación severa	<input type="checkbox"/> Si, muy corto y ancho <input type="checkbox"/> Si, poste o espiga >5 mm <input type="checkbox"/> Si, cerámicas <input type="checkbox"/> Versión o rotación muy severa
<b>Patología</b> <input type="checkbox"/> Cororradicular <input type="checkbox"/> Endod6ncica <input type="checkbox"/> Reabsorciones radiculares (externa o rizólisis, interna o externa-interna) <input type="checkbox"/> Patología periodontal o endo-perio <input type="checkbox"/> Antecedente traumático <input type="checkbox"/> Perforaciones	<input type="checkbox"/> No invade esp. Biol <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Invade esp. Biol <input type="checkbox"/> Área periapical >5 mm <input type="checkbox"/> Rizólisis moderada <input type="checkbox"/> Rizólisis interna <2 mm <input type="checkbox"/> Rizólisis externa-interna en bolsas <4 mm a >6 mm del ápice <input type="checkbox"/> Movilidad >I/III <input type="checkbox"/> Furca afectada <input type="checkbox"/> Subluxación <input type="checkbox"/> De cámara	<input type="checkbox"/> Desplazamiento raíces adyacentes <input type="checkbox"/> Rizólisis avanzada <input type="checkbox"/> Rizólisis interna >2 mm <input type="checkbox"/> Rizólisis externa-interna en bolsas >4 mm o a <6 mm del ápice <input type="checkbox"/> Movilidad >II/III <input type="checkbox"/> Lesión pararradiculo-apical <input type="checkbox"/> Luxación <input type="checkbox"/> Avulsión de furca <input type="checkbox"/> Radiculares

Tabla XXIV: Protocolo de Categorización de dificultad de los tratamientos de conductos radiculares<sup>(248)</sup>.

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Instrumentación de conductos radiculares.</b>	24 (92,3%) / 22 (84,61%)	2 (7,69%) / 3 (11,53%)	0 (0%) / 1 (3,84%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XXV: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la instrumentación de conductos radiculares.

### 3.3.7-) Limpieza de boca

La “tartrectomía” (anglicismo de “tartar removal”) o descontaminación periodontal consiste en la eliminación de la placa bacteriana y de cálculos supra- y sub-gingivales, mediante instrumentos vibratorios sónicos y ultrasónicos, y mediante instrumentos manuales, con la finalidad de permitir una evaluación diagnóstica correcta<sup>(248)</sup>.

El “raspado y alisado radicular” (RAR), ya sea por sextante, por cuadrante o por sesión implica la instrumentación de la corona y las superficies de raíz de los dientes para eliminar la placa bacteriana y cálculos<sup>(248)</sup>. Las indicaciones serían en aquellos pacientes con: a) enfermedad periodontal; y b) sin enfermedad periodontal pero que hace mucho tiempo que no han recibido una profilaxis y mantienen restos de cálculo adherido tras la profilaxis con instrumentos sónicos o ultrasónicos. El “RAR” es un acto terapéutico, no profiláctico, realizado para eliminar el cemento rugoso y/o cálculo contaminado, pudiendo constituir un tratamiento suficiente en ciertas etapas iniciales de la enfermedad periodontal. Suele realizarse en varias sesiones, de ahí la denominación “RAR por cuadrantes” o “RAR por sextantes”.

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Limpieza de boca mediante “tartrectomía” o descontaminación periodontal.</b>	26 (100%) / 25 (96,15%)	0 (0%) / 1 (3,84%)	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XXVI: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la limpieza de boca.

En cuanto a la limpieza de boca mediante tartrectomía, en contra de lo que pudiera pensarse, la mayoría de los encuestados creía que fuese de un POEMO de “riesgo mínimo”. El

mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo mínimo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo mínimo (Tabla XXVI).

### 3.3.8-) Tallados coroneles selectivos

Cuando nos referimos al tallado selectivo estamos hablando del procedimiento mediante el cual se realiza un desgaste específico de determinadas zonas de los dientes, esto se realiza mediante un patrón previamente establecido que tiene el objetivo de mejorar el equilibrio oclusal<sup>(248)</sup>.

### 3.3.9-) Tallados para colocación de prótesis o coronas.

Siguiendo con el apartado anterior, la finalidad es la de colocar prótesis o coronas tras haber realizado el “desgaste específico” o “tallado” dental.

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Tallado coronal selectivo.</b>	24 (92,3%) / 23 (88,46%)	2 (7,69%) / 3 (11,53%)	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XXVII: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de tallados coroneles selectivos para la colocación de prótesis o coronas.

En cuanto al tallado coronal selectivo, se observa un ligero aumento del riesgo al comparar pacientes sin AEH-C1-INH con pacientes con AEH-C1-INH, disminuyendo el riesgo mínimo y subiendo el porcentaje de riesgo intermedio, pero sin llegar a ser considerado de “riesgo máximo”. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo mínimo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo mínimo (Tabla XXVII).

### 3.3.10-) Colocación de coronas

Las denominadas “coronas de recubrimiento total” son restauraciones a modo de funda o cofia que cubre por completo, ya sea de forma temporal o definitiva, la corona natural del diente anterior o posterior previamente alterado (cariado, fracturado, etc) que ya ha sido tallado previamente. Por el contrario, las “coronas de recubrimiento parcial” se corresponderían a casos similares en los que no se recubre de forma completa la corona<sup>(248)</sup>. Se hace por tanto preciso diferenciar entre “temporal” o “definitiva”. Las “coronas provisionales” se utilizan como una



restauración temporal con una duración de al menos seis meses, tiempo necesario para terminar el tratamiento con otros procedimientos definitivos.

En la industria existen diferentes presentaciones de coronas o cofias de recubrimiento total, de diferentes tamaños y formas, que se colocan de forma temporal sobre dientes primarios o secundarios, anteriores o posteriores, procedimientos definitivos. Son las denominadas “coronas provisionales directas prefabricadas adaptadas a dientes primarios o secundarios”, realizadas en materiales metálicos o plásticos moldeables y/o adaptables para ser colocadas y cementadas provisionalmente. Por el contrario, las denominadas “coronas provisionales indirectas adaptadas a dientes primarios o secundarios”, necesitan de una toma de impresión y obtención de un modelo sobre el que se confecciona la restauración de forma indirecta<sup>(248)</sup>.

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Colocación de coronas.</b>	24 (92,3%) / 24 (92,3%)	2 (7,69%) / 2 (7,69%)	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XXVIII: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la colocación de coronas.

En cuanto a la colocación de coronas, se observa un ligero aumento del riesgo al comparar pacientes sin AEH-C1-INH con pacientes con AEH-C1-INH, disminuyendo el riesgo mínimo y subiendo el porcentaje de riesgo intermedio, pero sin llegar a ser considerado de “riesgo máximo”. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo mínimo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo mínimo (Tabla XXVIII).

### 3.3.11-) Colocación de prótesis

La “prótesis fija convencional” o “dentosoportada” está constituida por pilares retenedores (por lo general, coronas de recubrimiento total) y pónicos (piezas intermedias). Según el material en que estén fabricadas se pueden clasificar en<sup>(248)</sup>: a) metálicas; b) metalocerámicas (compuestas de metal-porcelana); c) cerámicas (de porcelana o completamente cerámica); d) metal-resina y e) resina. Mientras que los “retenedores” y “pónicos” de porcelana/cerámica o completamente cerámicos incluyen todo tipo de cerámica, porcelana, porcelana fundida, vitrocerámica, etc, los de “resina” y “metal-resina” incluyen todas aquellas en las que la polimerización se ha realizado por calor y/o presión.

Los “pónicos” o “puentes”<sup>(248)</sup> de una prótesis parcial fija es la parte intermedia entre los elementos de sostén o de retención (que asientan en los dientes-pilares preparados del

paciente) de una prótesis fija. Se entiende por “póntico temporal” aquel utilizado como provisional al menos durante seis meses, período temporal para obtener la curación de tejidos o la terminación de otros tratamientos previos. Por el contrario, el póntico utilizado mientras se prepara la prótesis fija parcial definitiva es lo que se conoce como “póntico provisional”.

Una vez tratada la prótesis dentosoportada o prótesis fija convencional, es obligado realizar su comparación con la prótesis removible convencional, donde entrar en juego tres conceptos: prótesis definitiva, prótesis inmediata y prótesis temporal<sup>(248)</sup>.

Dentro de las prótesis removibles convencionales nos encontramos con: prótesis definitiva, inmediata y temporal. La “prótesis definitiva” está destinada a una reposición anatómico-funcional durante largo período de tiempo, aunque no de forma ilimitada, precisando de ajustes, retoques y correcciones cuando los cambios anatómicos maxilares producen su desadaptación. La “prótesis inmediata” está destinada a una reposición de dientes antes de su exodoncia para su utilización durante la cicatrización y remodelación alveolar. La “prótesis temporal” está destinada a una reposición limitada en el tiempo en el cual se realizan otros tratamientos odontológicos y pruebas de diagnóstico y tolerancia que precisen demorar la rehabilitación de la arcada edéntula, tras la cual es sustituida por la prótesis definitiva. El concepto “sobredentadura” se refiere a aquel procedimiento y dispositivo mucosoportado de rehabilitación protésica que cubre estructuras a las que retiene: implantes o pilares dentarios debidamente preparados provistos de dispositivos de retención (como coronas telescópicas, cofias y ataches radiculares, o ataches radiculares directos).

Atendiendo a estos tres tipos de reposiciones anatómico-funcionales podríamos encontrarnos con las siguientes combinaciones (no incluyen la fabricación del producto sanitario)<sup>(248)</sup>:

- a) Prótesis completa definitiva maxilar (o superior)
- b) Prótesis completa definitiva mandibular (o inferior).
- c) Prótesis completa temporal maxilar (o superior)
- d) Prótesis completa temporal mandibular (o inferior).
- e) Prótesis parcial removible esquelética o profiláctica definitiva maxilar (o superior).
- f) Prótesis parcial removible esquelética o profiláctica definitiva mandibular (o inferior).
- g) Prótesis parcial removible definitiva maxilar (o superior).
- h) Prótesis parcial removible definitiva mandibular (o inferior).
- i) Prótesis parcial removible inmediata maxilar (o superior).
- j) Prótesis parcial removible inmediata mandibular (o inferior).
- k) Prótesis parcial removible temporal maxilar (o superior).
- l) Prótesis parcial removible temporal mandibular (o inferior).
- m) Sobredentadura completa maxilar (o superior).

- n) Sobredentadura completa mandibular (o inferior).
- o) Sobredentadura parcial maxilar (o superior).
- p) Sobredentadura parcial mandibular (o inferior).

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Colocación de prótesis.</b>	24 (92,3%) / 22 (84,61%)	2 (7,69%) / 4 (15,38%)	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XXIX: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la colocación de prótesis.

En cuanto a la colocación de prótesis, se observa un ligero aumento del riesgo al comparar pacientes sin AEH-C1-INH con pacientes con AEH-C1-INH, disminuyendo el riesgo mínimo y subiendo el porcentaje de riesgo intermedio, pero sin llegar a ser considerado de “riesgo máximo”. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo mínimo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo mínimo (Tabla XXIX).

### 3.3.12-) Segundas fases y fases protésicas en la colocación de implantes (siempre que no impliquen procedimientos indicados en los apartados anteriores)

#### 5.3.12.1-) Consideraciones previas y necesarias en implantología

En la colocación del “implante osteointegrado” cabe dividirse cuatro tiempos, que son:

- a) Primer tiempo de actuación quirúrgico: previo a la inserción de las fijaciones intraóseas.
- b) Segundo tiempo de actuación quirúrgico: durante la cirugía de inserción de los implantes (“primera fase quirúrgica”).
- c) Tercer tiempo de actuación quirúrgico: durante la cirugía de conexión de los pilares transepiteliales (“segunda cirugía”).
- d) Cuarto tiempo de actuación quirúrgico: procedimientos llevados a cabo en la fase de mantenimiento.

Mientras que la clasificación del riesgo quirúrgico en pacientes con AEH-C1-INH se divide en procedimientos de riesgo bajo, intermedio y alto, en cuanto a la implantología es de destacar que:

- a) Son de riesgo bajo las “segundas fases y fases protésicas en la colocación de implantes” (siempre que no impliquen procedimientos indicados en los apartados posteriores de riesgo intermedio o alto).
- b) Son de riesgo alto, tanto la “primera fase quirúrgica de colocación implantes osteointegrados” como la “segunda fase en cirugía implantológica que implica elevación de colgajo mucoperióstico”.

Parece lógico describir completamente todo el proceso de colocación del “implante osteointegrado” en este primer momento haciéndose referencia a éste más tarde, cuando se haga alusión a los mismos en apartados posteriores<sup>(248)</sup>.

Se define “implante osteointegrado” como aquel elemento artificial colocado en el hueso maxilar con la finalidad de reemplazar dientes naturales perdidos. Supone la unión directa, tanto funcional como estructural entre hueso vivo y superficie del implante sometido a carga<sup>(248)</sup>. Se puede diferenciar una primera fase quirúrgica consistente en la inserción del implante conservando la esterilidad, con el fresado cuidadoso, sin contaminación que conserve la estabilidad inicial del implante. La segunda fase quirúrgica tiene lugar una vez que ha transcurrido un tiempo, el necesario que puede llegar a ser meses, para que se produzca la osteointegración; en ella se procede a la conexión de los pilares transepiteliales. Una vez realizada la cicatrización, es cuando el implante está preparado para iniciar la colocación de la prótesis.

Albrektsson<sup>(262)</sup> define los criterios de éxito sobre la eficacia a largo plazo del implante osteointegrado basándose en conceptos relacionados con la integración entre implante y hueso receptor: a) ausencia de radiolucidez periimplantaria; b) ausencia de movilidad; c) pérdida ósea anual durante el primer año menor de 0,2 mm; d) ausencia de dolor; e) ausencia de infección; y f) ausencia de parestesias. La mayoría de parámetros manejados por diferentes autores son de aplicación periodontal (por ejemplo; índice de sangrado, profundidad de sondaje, sangrado al sondaje, etc) que permiten la monitorización a lo largo del tiempo, tal y como señaló ten Bruggenkate<sup>(263)</sup>. La valoración estética como criterio de éxito fue incorporada más tarde por Mombelli<sup>(264)</sup>.

Con el paso del tiempo se ha visto que el aumento de las indicaciones de la implantología acompañado de la alta predictibilidad de los tratamientos haya hecho que la frecuencia de éstos en localizaciones estéticas vaya en aumento, con altas demandas por parte de paciente y profesional de la salud bucodental. Esta demanda de resultados estéticos hace de la implantología una disciplina de gran exigencia. Así, los objetivos estéticos persiguen imitar la naturaleza, con la simulación de la emergencia radicular, junto con el mantenimiento o reconstrucción en la manera de lo posible de las papilas interdentarias, persiguiendo la correcta arquitectura gingival<sup>(265,266)</sup>.

La similitud entre tejidos periodontales y periimplantarios han hecho que se pongan de relieve diferentes conceptos y técnicas periodontales tales como; monitorización y parámetros que la permiten, mantenimiento y cirugía plástica periodontal. La finalidad de la actuación en los tejidos blandos en implantología suma la obtención de un adecuado resultado estético junto con la garantía del mantenimiento de las fijaciones intraóseas.

Así, la demanda de resultados estéticos por parte del paciente y los objetivos fijados por los profesionales hacen de la implantología una disciplina cuya aplicación es de gran exigencia. La similitud entre tejidos periodontales y periimplantarios hacen que distintos conceptos y técnicas periodontales se hayan aplicado a la implantología, como en el caso de la monitorización y los parámetros que la permiten, el mantenimiento, y los conceptos de cirugía plástica periodontal, entre otros.

Según la zona a rehabilitar se puede diferenciar entre localizaciones estándar y localizaciones estéticas.

- Localizaciones estándar: se refiere a aquellos implantes de áreas sin prioridad estética, donde los objetivos principales son la funcionalidad y el mantenimiento.
- Localizaciones estéticas: se refiere a aquellos implantes de áreas con prioridad estética como son las zonas de máxima exposición dentaria de cada paciente<sup>(267)</sup>.

Se diferencian una serie de “momentos quirúrgicos” propugnadas por autores como Hurzeler<sup>(268)</sup> y Bahat<sup>(269)</sup> que permiten diferenciar entre: a) previo a la inserción de las fijaciones intraóseas; b) durante la cirugía de la inserción de los implantes (denominada “primera fase quirúrgica”); c) durante la cirugía de conexión de los pilares transepiteliales (“segunda cirugía”); y d) procedimientos llevados a cabo en la fase de mantenimiento.

Analizando por separado cada uno de los tiempos de actuación nos encontramos con varias técnicas quirúrgicas.

#### 1. Primer tiempo de actuación quirúrgico: previo a la inserción de las fijaciones intraóseas.

Las actuaciones quirúrgicas se realizan sobre tejidos duros de los maxilares con la finalidad de conseguir aumentar el volumen de la cresta ósea para que, llegado el momento, se produzca la inserción de los implantes en posición adecuada.

En cuanto a las diferentes técnicas quirúrgicas se utilizan fundamentalmente autoinjertos de tejidos blandos procedentes de la mucosa masticatoria del paladar, ya sean epitelizados o subepiteliales.

- a. Injerto libre de tejido palatino epitelizado; el área receptora recibe una porción de tejido palatino que incluye tejido conectivo más epitelio. Al dejar una zona cruenta en el paladar tras obtener el material del injerto tiene el inconveniente de las molestias que pueda ocasionar. Seibert<sup>(270)</sup> describió como objetivos de estas técnicas: a) aumento del volumen en sentidoápico-coronario (devuelve a su posición la línea mucogingival en casos donde

estaba desplazada coronalmente para cubrir injertos de tejidos duros); b) emparejamiento de rebordes con fisuras profundas o con brechas del tejido blando; y c) enmascaramiento de decoloración de tejidos (como por ejemplo, tatuajes de amalgama).

- b. Injerto de tejido conectivo subepitelial; el área receptora recibe una porción de tejido palatino conectivo, disminuyendo las molestias de la cicatrización descritas en el injerto libre de tejido palatino epitelizado, con la obtención de mayores cantidades de tejido y menor traumatismo local postoperatorio. Langer<sup>(271)</sup> describió esta técnica para recubrimientos radiculares. Con la finalidad de incrementar la altura y anchura del reborde alveolar, se introduce el injerto en una bolsa subepitelial creada por vestibular de la cresta, donde se moldea para conformar el contorno deseado<sup>(272)</sup>.

## 2. Segundo tiempo de actuación quirúrgico: durante la cirugía de inserción de los implantes (“primera fase quirúrgica”).

Se han utilizado diferentes técnicas quirúrgicas con las finalidades de preservar el tejido blando existente y mejorar el resultado estético de la restauración implantosoportada.

- a. Cicatrización gingival guiada; se basa en orientar la cicatrización de los tejidos blandos periimplantarios para actuar sobre la morfología de los mismos<sup>(273)</sup>. Durante la primera fase quirúrgica se toma una impresión de la cabeza del implante con la que se realiza una restauración provisional que será insertada en la segunda cirugía. Se logra así un adecuado perfil de emergencia a través de las diferentes modificaciones llevadas a cabo en la restauración. Una vez conseguido éste, es cuando se realiza la restauración definitiva<sup>(274)</sup>.
- b. Técnicas quirúrgicas con desplazamiento de tejidos; se llevan a cabo sobre todo en el área del maxilar superior debido a que ofrece mayor cantidad de tejido desplazable desde al área palatina, algo de difícil reproductibilidad en área mandibular. Se han descrito las siguientes:
  - i. Colgajo palatino deslizante: además de cubrir membranas en la cirugía de inserción de los implantes, aporta encía queratinizada alrededor de los implantes durante la segunda cirugía implantológica<sup>(275)</sup>.
  - ii. Técnicas del conectivo alveolar: aprovecha el tejido conectivo del interior del alveolo<sup>(275,276)</sup> permitiendo preservar la reabsorción del hueso alveolar. Utilizada en la inserción de implantes inmediatos tras exodoncia de dientes unirradiculares y maduración de tejidos blandos, estas técnicas consisten en la realización de una incisión que busque el reborde óseo palatino del alveolo post-exodoncia, desplazando hacia vestibular el tejido conectivo alveolar con el colgajo mucoperióstico, doblándolo sobre sí mismo.

- c. Inserción de implantes inmediatos; al sustituir una raíz por un implante, sólo una porción de éste se encuentra en íntimo contacto con la superficie ósea. Se han descrito varios métodos en el manejo de los implantes inmediatos<sup>(277)</sup>:
- i. Plastia de Rehrman: tras la práctica de una incisión en el periostio de la base del colgajo vestibular, se tracciona de éste cubriendo el espacio que deja el diente extraído.
  - ii. Injerto gingival libre: se cubre la zona sin necesidad de un colgajo.
  - iii. Colgajos pediculados: se realizan sobre la encía queratinizada vestibular, siendo posicionados y suturados en el alveolo cerrándose así la herida vestibular al finalizar la intervención. Además de conseguir el cierre primario del alveolo, Becker<sup>(278)</sup> y Chen<sup>(279)</sup> demostraron que además servían para desplazar los tejidos y cubrir defectos óseos y/o mucogingivales.
  - iv. Cirugía de sellado alveolar: la inserción del implante se realiza a través del alveolo cubriéndolo con un autoinjerto de tejido palatino epitelizado<sup>(280)</sup>. La inserción del implante en posición idónea está guiada por el orificio del alveolo. Al producirse el sellado del sitio quirúrgico del medio oral se previene la contaminación bacteriana. Se facilita la segunda fase quirúrgica al exponer de forma directa los implantes sin necesidad de elevar un colgajo<sup>(281)</sup>.
- d. Técnicas de regeneración ósea guiada; con su realización de forma simultánea a la colocación de implantes se reducen el número de intervenciones, el tiempo y el coste del tratamiento.

3. Tercer tiempo de actuación quirúrgico: durante la cirugía de conexión de los pilares transepiteliales (“segunda cirugía”)

Se han utilizado diferentes técnicas quirúrgicas con la finalidad de conectar implantes con pilares transepiteliales, actuando sobre los tejidos periimplantarios<sup>(282,283)</sup>. Se diferencian entre técnicas excisionales y técnicas incisionales<sup>(283)</sup>:

- a. Técnicas excisionales<sup>(284)</sup>; eliminan tejido sobre el implante utilizando bisturí, punch, electrobisturí o fresas de grano fino a alta velocidad, permitiendo poca movilización de los tejidos blandos<sup>(282)</sup>.
- b. Técnicas incisionales; permiten el manejo de los tejidos blandos periimplantarios tras elevación de colgajos. Se han descrito a su vez varias técnicas:
  - i. Colgajo de reposición apical: se realiza una incisión supracrestal sobre mucosa queratinizada para despegar un colgajo mucoperióstico y desplazarlo hacia apical, recubriendo todo el perímetro del pilar con este tipo de mucosa.



- ii. Colgajo trapezoidal con preservación de papilas: la incisión supracrestal tiene forma de trapecio que se sutura por vestibular, y se utiliza habitualmente en casos de implantes unitarios.
- iii. “Roll technique”: colgajo pediculado donde se realiza una trampilla palatina a espesor parcial, evitando las molestias de cicatrización y desplazando el tejido conectivo hacia vestibular<sup>(285,286)</sup>. Está indicada para aumentar el volumen bucal de la mucosa periimplantaria, estando limitado este aumento a la cantidad de tejido palatino existente en la zona.
- iv. Técnica de Palacci: regenera tejido papilar en el área interproximal de los pilares transepiteliales, ya que el diseño de incisión permite el deslizamiento de parte del tejido hacia interproximal adaptado mediante sutura de los bordes<sup>(287)</sup>.

Se han descrito otras técnicas de injertos de tejidos blandos procedentes de diversas localizaciones de la cavidad oral en aquellos casos que requieran un aporte de tejido fuera del sitio quirúrgico periimplantario. Dichas técnicas estarían reservadas<sup>(267)</sup> cuando: a) exista una fenestración de la mucosa por la cabeza del implante; b) exista una banda inadecuada de mucosa masticatoria; o c) se pretenda incrementar el volumen de los tejidos con el consiguiente efecto estético.

En cuanto a los procedimientos de cicatrización gingival guiada durante la segunda fase quirúrgica, se colocan prótesis provisionales que “guiarán” la cicatrización de los tejidos periimplantarios<sup>(273,274)</sup>.

#### 4. Cuarto tiempo de actuación quirúrgico: procedimientos llevados a cabo en la fase de mantenimiento.

La prevención de mucositis y periimplantitis se basa en el control de la placa, la monitorización de tejidos periimplantarios y tratamientos que permitan una higiene oral, especialmente en el entorno periimplantario (banda de mucosa queratinizada y profundidad del surco periimplantario)<sup>(288)</sup>. La porción de encía queratinizada en cantidad adecuada alrededor del implante<sup>(288,289)</sup> proporciona confort y estabilidad a los pacientes en la utilización de técnicas de higiene oral, permitiendo mantener esta zona libre de placa bacteriana<sup>(288,290)</sup>.

Se recomiendan técnicas de autoinjertos de tejido blando para aumentar la banda de mucosa queratinizada, así como otras técnicas que incluyen colgajos pediculados evitando una segunda zona quirúrgica. La causa de las bolsas profundas periimplantarias es la discrepancia entre la posición de la cabeza de la fijación y la cresta ósea próxima, quedando el implante enterrado en el hueso, o bien por la presencia de un exceso de tejido blando. Para su resolución existen técnicas de adelgazamiento de tejidos y colgajos de reposición apical, con el mantenimiento en la medida que sea posible de la banda de mucosa queratinizada<sup>(291,292)</sup>, así



como el manejo de la cresta ósea previa o simultáneamente a la colocación de los implantes (siempre intentando conseguir la posición final correcta de la cabeza del implante).

Una inflamación crónica alrededor del implante puede ocasionar una hiperplasia gingival que puede ser resuelta mediante la corrección del tejido por gingivectomía o por elevación de un colgajo que elimine la hiperplasia<sup>(293)</sup>.

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Colocación de implante osteointegrado</b>				
• Primer tiempo de actuación quirúrgico.	0 (0%) / 0 (0%)	2 (7,69%) / 1 (3,84%)	24 (92,3%) / 25(96,1%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Segundo tiempo de actuación quirúrgico.	0 (0%) / 0 (0%)	2 (7,69%) / 1 (3,84%)	24 (92,3%) / 25(96,1%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Tercer tiempo de actuación quirúrgico.	0 (0%) / 0 (0%)	4 (15,38%) / 2 (7,69%)	22 (88,6%) / /24 (92,3%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Cuarto tiempo de actuación quirúrgico.	22 (88,61%) / 21 (80,76%)	4 (15,38%) / 5 (19,23%)	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XXX: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a los diferentes tiempos de la realización de un implante osteointegrado.

En cuanto a la clasificación de los diferentes tiempos en la colocación de implantes osteointegrados, la mayoría de los tiempos serían clasificados en “riesgo máximo, con porcentajes incluso superiores al 88%, excepto el cuarto tiempo donde existe una mayoría en clasificarlo de “riesgo mínimo” (Tabla XXX).

### 3.3.13-) Colocación de dispositivos ortodónticos a nivel dentario y sellados dentarios

La ortodoncia y ortopedia dental<sup>(248)</sup> es el conjunto de procedimientos que incluyen el diagnóstico, planificación terapéutica correctora de maloclusiones y alteraciones en el alineamiento dental, intervenciones clínicas para prescripción y fabricación de la aparatología, junto con el desarrollo y control del proceso terapéutico. Entonces, ¿qué diferencia la ortopedia de la ortodoncia? Mientras que los procedimientos ortopédicos actúan sobre el crecimiento y

conformación de los maxilares, los procedimientos ortodóncicos actúan de forma prioritaria o exclusiva sobre los dientes.

Se debe diferenciar entre tratamiento ortodóncico parcial, interceptivo o completo<sup>(248)</sup>. La ortodoncia parcial tiene un objetivo limitado a solucionar un único problema o un solo aspecto de un problema de mayor amplitud (con la finalidad de posponer o preceder una actitud terapéutica más amplia). Ejemplos de ello serían; tratamiento de una sola arcada con finalidad correctora de un apiñamiento, tratamiento parcial de espacios abiertos o la rectificación del alineamiento de una pieza dentaria previa a la colocación de un puente o un implante. El tratamiento ortodóncico interceptivo tiene su lugar en actuaciones derivadas para disminuir la gravedad o los futuros efectos de una alteración y la eliminación de su causa. Como extensión de la “ortodoncia preventiva” puede incluir un movimiento localizado de un diente, pudiéndose llevar a cabo en la dentición temporal o primaria (desarrollo y erupción de la primera generación de dientes) o en la de transición (composiciones dentales en el periodo de vida en que coexisten dientes primarios y del adulto, es decir, fase final de la transición de la dentición primaria a la de adulto, en que molares y caninos primarios están siendo sustituidos por dientes secundarios), siendo la clave para su éxito la intervención en etapas incipientes del desarrollo para disminuir la gravedad de la malformación. Ejemplos de ello serían; cambio de dirección de dientes ectópicos erupcionados, corrección de la oclusión cruzada de un solo diente o recuperación de pérdida reciente de espacio menor donde el espacio total es adecuado, etc.

El tratamiento ortodóncico completo<sup>(248)</sup> a través de múltiples fases terapéuticas utiliza elementos fijos ortodónticos para informar del diagnóstico coordinado y tratamiento conducentes a mejorar la disfunción craneofacial y/o deformidad dentofacial incluyendo relaciones anatómicas, funcionales y estéticas. Dicho tratamiento puede incorporar diferentes fases con objetivos específicos en varias etapas del desarrollo dentofacial con intervenciones añadidas (exodoncias, cirugía maxilofacial, cirugía naofaríngea, miofuncional, cuidados restauradores y periodontales).

La terapia endodóntica<sup>(248)</sup>, comúnmente conocida como endodoncia, consta de: pulpectomía (extirpación de la pulpa dentaria) y obturaciones (tratamiento de los conductos radiculares mediante limpieza-desinfección con posterior relleno y condensación). A su vez, la pulpectomía puede subdividirse en: biopulpectomía (extirpación de pulpa vital) y necropulpectomía (extirpación de pulpa necrótica, como consecuencia de necrobiosis o gangrena).

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Colocación de dispositivos ortodóncicos a nivel dentario y sellados dentarios.</b>	24 (92,3%) / 20 (76,92%)	2 (7,69%) / 6 (23,07%)	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XXXI: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la colocación de dispositivos ortodóncicos a nivel dentario y sellados dentarios.

En cuanto a la colocación de dispositivos ortodóncicos a nivel dentario y sellados dentarios, se observa un ligero aumento del riesgo al comparar pacientes sin AEH-C1-INH con pacientes con AEH-C1-INH, disminuyendo el riesgo mínimo y subiendo el porcentaje de riesgo intermedio, pero sin llegar a ser considerado de “riesgo máximo”. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo mínimo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo mínimo (Tabla XXXI).

### 3.4-) Procedimientos terapéuticos: procedimientos de riesgo intermedio en pacientes con angioedema hereditario por deficiencia de C1 Inhibidor.

En el Consenso Húngaro-canadiense de 2007 (publicado en el año 2008) se sigue haciendo la diferencia entre procedimientos menores o mayores/intubación, aunque no se describen cuáles se incluiría en cada categoría de riesgo<sup>(117)</sup>. Por el contrario, si atendiésemos a nuestra experiencia del Hospital Universitario La Paz de Madrid, y a los resultados de la encuesta on-line se harían tres subgrupos en la estratificación del riesgo quirúrgico según el riesgo de desencadenamiento de angioedema faringo-laríngeo.

Los procedimientos quirúrgicos que implican un riesgo intermedio son:

- Infiltración de anestesia troncular a nivel nervio alveolar inferior o bucal
- Exodoncia simple (con mayor riesgo la de molares que incisivos)
- Procedimientos que implican levantamiento de colgajo mucoperióstico (siempre que no impliquen procedimientos indicados en los apartados posteriores)
- Procedimientos en los que existe ostectomía u odontosección
- Endodoncia
- Cirugía periodontal sin elevación de colgajo
- Extirpación de épulis, granulomas o quistes de retención mucosa de glándulas salivares.

### **3.4.1-) Infiltración de anestesia troncular a nivel del nervio alveolar inferior o nervio bucal.**

A modo de recordatorio anatómico cabe detenerse en las diferentes ramas del nervio trigémino para dar cuenta de los nervios alveolar inferior y bucal. La sensibilidad cutánea de la cara y gran parte del cráneo corresponde al “nervio trigémino” a través de sus tres ramas<sup>(294)</sup>: a) primera rama o “nervio oftálmico”; b) segunda rama o “nervio maxilar”; y c) tercera rama o “nervio mandibular”. Las tres ramas del trigémino confluyen y forman el llamado “ganglio de Gasser” o “ganglio semilunar”, en donde se encuentran los somas neuronales sensitivos. Ya del ganglio parte a su vez lo que es propiamente denominado “nervio trigémino”.

La tercera rama del nervio trigémino se denomina “nervio mandibular”<sup>(294)</sup> que está constituida por la confluencia de cuatro nervios sensitivos. Uno de ellos recoge la sensibilidad del labio inferior, así como de la piel del mentón y del cuerpo de la mandíbula. Los distintos filetes nerviosos confluyen hacia el agujero mentoniano, en donde recibe el nombre de “nervio mentoniano”, aunque tal ramo no es más que el origen del llamado “nervio alveolar inferior” o “nervio dentario inferior”, el cual se introduce y recorre todo el conducto dentario inferior. Este conducto comienza en el agujero mentoniano, excava el cuerpo de la mandíbula y se abre en la cara interna del ángulo a nivel de la espina de Spix. En su trayecto por el conducto, el nervio dentario inferior recibe los filetes nerviosos de los dientes inferiores. Tras salir del conducto, el nervio, aplicado a la cara externa del músculo pterigoideo interno, se dirige en busca del agujero oval.

La sensibilidad somática de la porción bucal de la lengua, es decir, de la parte situada por delante de la “V” lingual, es recogida por el “nervio lingual”, que se une al nervio dentario inferior. La sensibilidad de la mucosa y de la piel de la mejilla, a nivel del carrillo, es recogida por el “nervio bucal” que atraviesa el intersticio que separa los dos vientres del músculo pterigoideo externo, y se une al tronco de la tercera rama del trigémino. Por último, la sensibilidad de la piel de parte de la región temporal y de la parte anterior del pabellón auricular es captada por el “nervio auriculotemporal”, que desciende, por detrás y por dentro del cuello del cóndilo mandibular, y que suele dejar un ojal que es atravesado por la arteria meníngea media. Desde ahí recorre la fosa pterigomandibular y se incorpora al “nervio mandibular”<sup>(294)</sup>.

El “nervio mandibular” se individualiza como tronco en la parte alta de la fosa pterigomandibular, en donde se reúnen los nervios “dentario inferior”, “lingual”, “bucal” y “auriculotemporal”.

Técnica anestésica: Aunque se han descrito técnicas de anestesia percutáneas o extraorales del nervio dentario inferior, dejaremos de lado las técnicas de anestesia percutáneas o extraorales, así como las técnicas intraorales de Gates<sup>(295)</sup> (abordaje del tronco nervioso en un

plano yuxta condíleo) y Akinosi<sup>(296)</sup> (técnica a boca cerrada, en casos de trismus). Existen dos técnicas clásicas intraorales de anestesiología del nervio dentario inferior<sup>(297)</sup>: la “técnica directa” y la “técnica indirecta”. En ambas se deposita el líquido anestésico lo más próximo a la espina de Spix (lingula mandibularis), zona en la que el nervio dentario está a punto de emerger del hueso; con ello el anestésico local “baña” totalmente el tronco nervioso para que el efecto sea máximo.

El punto de inyección de la solución anestésica coincide con la intersección de unos planos específicos que denominaremos vertical (línea media imaginaria de la uña del dedo índice izquierdo del operador, apoyado horizontalmente sobre el plano oclusal de molares inferiores) y horizontal (inmediatamente por fuera (lateral) al relieve que forma el ligamento pterigomandibular con la boca abierta). A partir de ese instante, en la “técnica directa” se penetra desde premolares inferiores opuestos y va profundizando hasta notar el contacto de la punta de la aguja con el hueso; mientras que en la “técnica indirecta” penetra en el mismo lugar pero desde el mismo lado, salvando la estructura ósea del triángulo retromolar para oblicuar a continuación la jeringa y dirigirla desde los premolares opuestos, finalizando igual que en la técnica directa<sup>(297)</sup>.

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Infiltración de anestesia local</b>				
• Infiltración de anestesia troncular a nivel nervio alveolar inferior o bucal.	0 (0%) / 0 (0%)	24 (92,3%) / 23 (88,46%)	2 (7,69%) / 3 (11,53%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XXXII: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la infiltración de anestesia local troncular a nivel del nervio alveolar inferior o bucal.

En cuanto a la infiltración de anestesia local troncular a nivel del nervio alveolar inferior, se observa como alguna encuesta ha sido recogida como de “riesgo máximo”. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo intermedio, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo intermedio (Tabla XXXII).

### **3.4.2-) Exodoncia**

Según el “Código de tratamientos, actos dentales y nomenclátor” del Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos en su versión revisada en mayo de 2006<sup>(248)</sup>, actualmente en vigor, el término “exodoncia” significa “extracción dentaria” (incluyendo la colocación de sutura si es necesaria y su retirada), siendo un acto que puede ser llevado a cabo por odontólogo, estomatólogo o cirujano maxilofacial.

Las indicaciones para su realización son cuando: a) “el grado de deterioro de un diente es tan grande que no es posible ni restaurarlo ni rehabilitarlo”; b) “su posición o situación sea causa de otras alteraciones que no puedan resolverse por otras vías”; y c) otras ocasiones, por “consideraciones ortodóncicas, protésicas, quirúrgicas, etc”.

La realización de la “exodoncia” puede encerrar varios grados de dificultad, entre las que diferencia entre “variabilidad morfológica entre grupo dentarios” (forma, número de raíces, calcificación, patologías previas o concomitantes, etc) y “variabilidad anatómica entre diferentes personas”. Entendemos que aquí se debería hacer un inciso teniendo en cuenta las diferentes patologías sistémicas concomitantes de los pacientes, no ya sólo por el AEH-C1-INH, sino por otras situaciones que alteren la hemostasia, como por ejemplo puedan ser el déficit de las proteínas C y S.

#### **5.4.2.1-) Singularidad de las exodoncias en el angioedema hereditario por déficit de C1 Inhibidor**

En un intento por clasificar las exodoncias atendiendo a diferentes principios, se han dividido según el criterio principal a tener en cuenta. Así, según la dentición a que pertenece el diente extraído se dividen en: exodoncia de dientes primarios (en relación a dientes de leche, caducos o deciduos) y exodoncia de dientes secundarios (en relación a dientes de adulto o definitivos). Si tuviésemos en cuenta la técnica empleada podrían dividirse en: no quirúrgicas (sin necesidad de levantamiento de colgajo gingival, realizadas con periostomo o sindesmotomo, bisturí y fórceps o elevador) y quirúrgicas (necesidad de levantamiento de colgajo mucoperióstico, incluyendo eventual ostectomía u odontosección). Quizá la clasificación que más nos interese en el caso en particular del AEH-C1-INH, sería aquella que atiende a la dificultad previsible, cuyo “Protocolo de Categorización de dificultad de las exodoncias” aparece reflejado en la Tabla XXXII<sup>(248)</sup>. Según esta clasificación las exodoncias se clasifican en tres categorías: a) exodoncia simple (de riesgo bajo); b) exodoncia compleja (de riesgo moderado); y c) exodoncia muy compleja (de riesgo alto). Entendemos que el AEH-C1-INH estaría encuadrado en la categoría “muy compleja” ya que por un lado es una

inmunodeficiencia primaria, y por el otro, tiene un tratamiento específico que no responde a la terapéutica habitual con glucocorticoesteroides, antihistamínicos ni adrenalina. Siempre se ha dado a entender que una localización más profunda, es decir, más molar, entraña más riesgo de AE faringolaríngeo que la que entrañase la exodoncia de los dientes incisivos, por cuanto están más lejanos a las estructuras faríngeas y laríngeas.

Parámetro	Categorización		
	Simple	Compleja	Muy compleja
Antecedentes personales:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Riesgo sistémico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normal: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Antecedentes de patología actual sin interés relevante</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderado: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tratados con anticoagulantes</li> <li><input type="checkbox"/> Plaquetopenias</li> <li><input type="checkbox"/> Epilepsia</li> <li><input type="checkbox"/> Diabetes sacarina</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elevado: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Inmunodepresión</li> <li><input type="checkbox"/> Coagulopatias</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Estado emocional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alterado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muy alterado</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normal o aumentada: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Hombre <math>\geq 5,5</math> cm</li> <li><input type="checkbox"/> Mujer <math>\geq 4,5</math> cm <math>\leq</math></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Restringida: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Menor de la normal, pero se pueden introducir instrumentos en la boca</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muy restringida: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> No entran instrumentos en la boca</li> </ul> </li> </ul>
Movilidad dentaria	Normal o aumentada	<input type="checkbox"/> Anquilosis	
Posición dentaria		<input type="checkbox"/> Linguoversión	<input type="checkbox"/> Inclusión
Patología dentaria		<input type="checkbox"/> Infección local moderada, previo tratamiento antibiótico y drenaje de abscesos <input type="checkbox"/> Destrucción coronaria importante	<input type="checkbox"/> Inflamación difusa de espacios difusos celulares profundos (Angina de Ludwig, celulitis de Senator). <input type="checkbox"/> Inflamación retrofaringea. <input type="checkbox"/> Inflamación de espacios vasculares.
Tratamiento de conductos radiculares previo	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Realizada hace menos de 6 meses	<input type="checkbox"/> Realizada hace más de 6 meses.	
Estudio radiográfico:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Morfología radicular</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Raíces únicas <input type="checkbox"/> Raíces rectas	<input type="checkbox"/> Raíces bullosas <input type="checkbox"/> Raíces curvas <input type="checkbox"/> Raíces divergentes <input type="checkbox"/> Raíces fracturadas <input type="checkbox"/> Raíces extraordinarias <input type="checkbox"/> Íntima relación con el seno maxilar <input type="checkbox"/> Proximidad del nervio dentario inferior	<input type="checkbox"/> Abrazamiento del nervio dentario inferior
<ul style="list-style-type: none"> <li>Relaciones radiculares</li> </ul>			

Tabla XXXIII: Protocolo de categorización de dificultad de las exodoncias<sup>(248)</sup>.

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Exodoncia</b> (o extracción dentaria):				
• Incisivos.	3 (11,53%) / 0 (0%)	22 (84,61%) / 23 (88,46%)	1 (3,84%) / 3 (11,53%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Caninos (o colmillos).	2 (7,69%) / 0 (0%)	23 (88,46%) / 21 (80,76%)	1 (3,84%) / 5 (19,23%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Premolares (o bicúspides).	2 (7,69%) / 0 (0%)	19 (73,07%) / 7 (26,92%)	5 (19,23%) / 19 (73,1%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Molares.	0 (0%) / 0 (0%)	14 (53,84%) / 2 (7,69%)	12 (46,1%) / 24 (92,3%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XXXIV: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de exodoncias en los diferentes tipos de dientes.

En cuanto a la infiltración de anestesia local, puede decirse que existe un consenso entre las encuestas de clasificar a los dientes más distales de la faringe en “riesgo intermedio” y los más proximales en “riesgo máximo” con porcentajes superiores al 90%, con lo cual parece que la proximidad es una característica a tener en cuenta, que no ha sido contemplada en ningún estudio con anterioridad. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo hace que la exodoncia de incisivos y caninos sean clasificadas como “procedimiento de riesgo mínimo de desarrollo de AE faríngeo-laríngeo en pacientes con AEH-C1-INH”, mientras que la exodoncia de premolares y molares sean clasificadas como “procedimiento de riesgo máximo de desarrollo de AE faríngeo-laríngeo en pacientes con AEH-C1-INH” (Tabla XXXIV).

### 3.4.3-) Procedimientos que implican levantamiento de colgajo mucoperióstico (siempre que no impliquen procedimientos indicados en los apartados anteriores)

Cuando se levanta un colgajo mucoperióstico se expone el hueso maxilar, y en la mayor parte de las técnicas de cirugía bucal debe efectuarse el corte o la exéresis ósea, con el fin de eliminar o retirar el hueso que cubre el objeto de la intervención quirúrgica<sup>(248)</sup>. Así pues podemos realizar:

- Osteotomía: Corte o sección del hueso.
- Ostectomía: Eliminación o exéresis del hueso.



	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Procedimientos que implican levantamiento de colgajo mucoperióstico:</b>				
• Osteotomía.	0 (0%) / 0 (0%)	2 (7,69%) / 2 (7,69%)	24 (92,3%) /24 (92,3%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Ostectomía.	0 (0%) / 0 (0%)	2 (7,69%) / 2 (7,69%)	24 (92,3%) /24 (92,3%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XXXV: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de osteotomía y ostectomía (procedimientos que implican levantamiento de colgajo mucoperióstico).

En cuanto a la osteotomía y ostectomías, se observa el claro predominio en uno de los ítems tanto en pacientes sin AEH-C1-INH como en pacientes con AEH-C1-INH, dando idea del traumatismo ocasionado. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo intermedio, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo intermedio (TABLA XXXV).

### 3.4.4-) Procedimientos en los que existe ostectomía u odontosección

El término “ostectomía”<sup>(248)</sup> engloba a la extirpación de excesos de tejido óseo tales como torus, exóstosis e hipertrofias óseas. Si pudiéramos dividirlo en fases quirúrgicas serían las siguientes por orden de realización: a) anestesia; b) incisión y despegamiento de colgajo; c) extirpación de hueso (ostectomía propiamente dicha); d) reposición del colgajo y sutura; y e) eliminación de la sutura. Hagamos ahora una definición de los diferentes excesos de tejido óseo subsidiarios de esta técnica. La eliminación de exóstosis lateral es la extirpación de tejido óseo exagerado que asienta en la superficie vestibular (externa) del maxilar (exóstosis lateral maxilar) o de la mandíbula (exóstosis lateral mandibular). La ostectomía de “torus palatino” constituye la extirpación de una hipertrofia de tejido óseo en el centro del paladar, mientras que por ostectomía de “torus mandibular” se refiere a la extirpación de una hipertrofia de tejido óseo en la superficie lingual y lateral de la rama horizontal mandibular. La reducción quirúrgica de la tuberosidad ósea maxilar (por detrás del último molar superior) y la secuestrectomía (extirpación de fragmento de hueso necrótico desprendido) constituyen otras formas de “ostectomías”.

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Procedimientos en los que existe ostectomía u odontosección:</b>				
• Exóstosis lateral maxilar o exóstosis lateral mandibular.	0 (0%) / 0 (0%)	4 (15,38%) / 1 (3,84%)	22 (84,6%) / 25 (96,1%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Ostectomía de “torus palatino”.	0 (0%) / 0 (0%)	3 (11,53%) / 1 (3,84%)	23 (88,4%) / 25 (96,1%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Ostectomía de “torus mandibular”.	0 (0%) / 0 (0%)	3 (11,53%) / 1 (3,84%)	23 (8,46%) / 25 (96,1%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Reducción de la tuberosidad ósea maxilar.	0 (0%) / 0 (0%)	2 (7,69%) / 1 (3,84%)	24 (92,3%) / 25 (96,1%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Secuestrectomía.	0 (0%) / 0 (0%)	3 (11,53%) / 1 (3,84%)	23 (88,46%) / 25 (96,1%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XXXVI: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de procedimientos en los que existe ostectomía u odontosección.

En cuanto a los procedimiento descritos donde existe ostectomía u odontosección, existe una mayor frecuencia de clasificación en riesgo máximo tanto en pacientes sin AEH-C1-INH como en pacientes con AEH-C1-INH con porcentajes superiores al 90%, con lo cual parece que la proximidad es una característica a tener en cuenta, que no ha sido contemplada en ningún estudio con anterioridad. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo máximo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo máximo (Tabla XXXVI).

### 3.4.5-) Endodoncia

Los objetivos de la terapia endodóntica o “endodoncia”<sup>(248)</sup> son:

- Limpieza del sistema de conductos radiculares (microorganismos, tejido necrótico, etc) persiguiendo la más asepsia posible. Se consigue tratar únicamente el conducto principal de cada raíz dentaria pero no los conductos accesorios inaccesibles a la instrumentación biomecánica, que son accesibles a las sustancias irrigadoras de forma medicamentosa.

- b. Obturación tridimensional del conducto radicular en tamaño y forma adecuados.
- c. Consecución del sellado del tercio apical y del resto del conducto.
- d. Consecución del cierre biológico a nivel histológico a largo plazo: los cementoblastos generan cemento que cierra el ápice, consiguiendo el éxito histológico de la terapéutica del conducto radicular.

Existen múltiples causas por las que se debe practicar una endodoncia. La pulpa dental puede inflamarse llegando incluso a necrosarse debido a múltiples factores, como son:

- a. Pérdida de tejido dental: suele ser causa de una caries.
- b. Tratamientos restauradores: ciertos tratamientos odontoestomatológicos pueden causar inflamación pulpar como por ejemplo “corte de la dentina”.
- c. Materiales de restauración: algunos materiales tóxicos o demasiado ácidos pueden causar patología pulpar.

Una inflamación pulpar progresiva y continua puede ocasionar una lesión perirradicular, que si sigue progresando puede incluso ocasionar la pérdida pulpar dentaria.

A la hora de practicar una “endodoncia” se deben seguir una serie de “fases” de forma ordenada, cada una con sus objetivos que permiten realizar la siguiente fase<sup>(248,298,299)</sup>. Se entiende que un fracaso en una de sus fases afectará a las fases subsiguientes.

Las fases son:

- a. Diagnóstico
- b. Aplicación de anestesia: por cuanto la instrumentación sin dolor es fundamental para el éxito de este y otros procedimientos odontoestomatológicos.
- c. Aislamiento del diente
- d. Apertura cameral: se practica un orificio que deja expuesta la cámara pulpar en su totalidad para que los instrumentos puedan acceder sin obstáculos hasta la raíz del diente.
- e. Conductometría: procedimiento utilizado para medir la porción de diente sobre la que se debe trabajar (por regla general es toda excepto la porción final de la raíz). Se realiza de diferentes formas: manualmente (limas), radiográfica y electrónica (localizadores de ápice).
- f. Instrumentación: consiste en la limpieza del conducto eliminándose bacterias y demás microorganismos, dejándolo listo para la siguiente fase de “obturación”. Se elimina parte de la pared del conducto con una lima muy fina de manera manual colocada dentro de los conductos radiculares (en un principio se emplean limas finas y posteriormente se incrementa el grosor). También pueden utilizarse aparatos que rotan a gran velocidad ayudando a realizar el procedimiento más rápidamente. El conducto radicular debe mantenerse irrigado para posteriormente aspirar evitando que queden restos. Se deben secar perfectamente con unas mechas de papel.

g. Obturación: suele realizarse usualmente mediante el empleo de conos o puntas de gutapercha (sustancia elástica y gomosa derivada del caucho). Se emplea colocando una punta de gutapercha del mismo tamaño que el conducto que posteriormente se funde para el sellado del conducto. La gutapercha se produce en forma de conos largos y finos que se estrechan progresivamente (puntas de gutapercha). En la realización de la “técnica de condensación lateral de la gutapercha” se procede de la siguiente forma:

- a. Se introduce la primera punta de gutapercha en el conducto instrumentado que posee el mismo calibre que la última lima utilizada para la preparación de la parte final del conducto radicular.
- b. Se moja la punta con un cemento líquido especial insertándola firmemente hasta que se alcance la punta de la raíz dental.
- c. Se compacta la punta de gutapercha de forma que se sella completamente la parte final del conducto para que ningún fluido pueda filtrarse al interior.
- d. A partir de entonces, se van compactando puntas de gutapercha en cada conducto rellenándolo hasta que se alcanza la cámara pulpar.

Cabe reseñar la realización de la “técnica de condensación vertical”, donde mediante la utilización de instrumentos calientes y compactadores, se calienta la gutapercha y se condensa de forma corono-apical, asegurando un mayor fluido de gutapercha a las salidas del conducto y sus posibles variaciones anatómicas<sup>(300)</sup>. Se realiza de forma posterior a la aplicación del cemento sellador, que sirve para una mejor distribución del material y que penetre en conductos accesorios, secundarios e istmos<sup>(300,301)</sup>.

h. Controles: deben realizarse revisiones periódicas para comprobar el hermetismo sin que haya entrada potencial para la contaminación bacteriana.

A efectos de simplificar aún más este apartado en cuanto a tratamiento endodóntico, puesto que fases como la “aplicación de anestésico” y la “obturación” se tratan en otros subapartados de procedimientos que implican riesgo en el paciente con AEH-C1-INH, nos centraremos en dos fases o etapas. De esta forma, la terapia endodóntica<sup>(302)</sup>, comúnmente conocida como endodoncia, consta de: pulpectomía (extirpación de la pulpa dentaria) y obturaciones (tratamiento de los conductos radiculares mediante limpieza-desinfección con posterior relleno y condensación). A su vez, la pulpectomía puede subdividirse en: biopulpectomía (extirpación de pulpa vital) y necropulpectomía (extirpación de pulpa necrótica, como consecuencia de necrobiosis o gangrena).

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Endodoncia.</b>	1 (3,84%) / 0 (0%)	24 (92,3%) / 26 (100%)	1 (3,84%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XXXVII: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de endodoncia.

En cuanto a la realización de endodoncia, se observa como el 100% de los encuestados la ha puntuado como “riesgo intermedio” en pacientes con AEH-C1-INH aunque se desconoce el porqué este porcentaje fue considerado en otras puntuaciones en pacientes sin AEH-C1INH. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo intermedio, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo intermedio (Tabla XXXVII).

### 3.4.6-) Cirugía periodontal sin elevación de colgajo

Dentro de este subapartado se englobarían aquellos procedimientos quirúrgicos pero sin elevación de colgajo, ya que éstos aparecerían descritos como “riesgo alto” en siguientes apartados.

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Cirugía periodontal sin elevación de colgajo mucoperióstico.</b>	1 (3,84%) / 0 (0%)	24 (92,3%) / 22 (84,61%)	1 (3,84%) / 4 (15,38%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XXXVIII: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de cirugía periodontal sin elevación de colgajo mucoperióstico.

En cuanto a la realización de cirugía periodontal sin elevación de colgajo mucoperióstico, existe una mayor frecuencia de clasificación en riesgo máximo tanto en pacientes sin AEH-C1-INH como en pacientes con AEH-C1-INH con porcentajes que varían entre el 84% y 92%. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo intermedio, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo intermedio (Tabla XXXVIII).

### **3.4.7-) Extirpación de épulis, granulomas o quistes de retención mucosos de glándulas salivares.**

El concepto de “épulis”<sup>(303)</sup> podría ser definido clínicamente como “un crecimiento anormal, circunscrito y de evolución crónica, localizado en la encía o cerca del reborde alveolar”, aunque también ha sido definido como “una tumoración inflamatoria crónica, granulomatosa, sobre la encía y en dependencia con el periostio o el periodonto”. Como se puede observar indica un crecimiento sobre la encía pero sin diagnóstico de certeza que haría imprescindible el estudio histológico. Según esto, Anneroth y Sigurdson<sup>(304)</sup> los divide en tres grandes grupos: granulomatosos (englobaría el épulis del embarazo, el granuloma piogénico, el épulis angiomatoso, el épulis telangiectásico, el hemangioma capilar y el hemangioma cavernoso), fibromatosos (incluye el épulis fibroso, el épulis fisurado, las lesiones fibroepiteliales y el fibroma odontogénico primitivo) y de células gigantes. Además, prefieren emplear el término hiperplasia (aumento del número de células de un determinado tejido) en lugar de épulis<sup>(305,306)</sup>.

Los quistes de retención mucosa son lesiones frecuentes de la mucosa oral que involucran principalmente glándulas salivares menores<sup>(307)</sup>. Su localización más frecuente en el labio inferior, aunque pueden localizarse en otros lugares tales como; labio superior, mucosa yugal y cavidades antrales. Consiste en un depósito de moco en tejido conjuntivo y submucosa rodeado por una pared formada por tejido de granulación<sup>(308)</sup>. Los quistes de retención mucosa se pueden clasificar según su localización en<sup>(309)</sup>:

- Mucocèle superficial: no requiere tratamiento<sup>(310)</sup> aunque algunos autores plantean el láser como una alternativa<sup>(311)</sup>.
- Quiste de retención mucosa del seno maxilar: si son sintomáticos se tratan por punción y aspiración, aunque del 6% al 23% se rompen espontáneamente sin llegar a necesitar tratamiento<sup>(309)</sup>. La endoscopia nasal rígida y la endoscopia funcional son métodos conservadores.
- Quiste de retención mucosa del seno frontal: se emplean técnicas quirúrgicas con craneotomías para la extirpación del quiste y del tejido subyacente<sup>(312)</sup>; incluso puede ser necesario el drenaje de los conductos naso-frontales<sup>(313)</sup>. Este procedimiento sería considerado más bien como de “riesgo alto o elevado”.
- Quiste de retención mucosa de las glándulas salivares menores: su tratamiento es la excisión del quiste junto con anulación de la mucosa, aunque existen alternativas como el láser y la crioterapia<sup>(309)</sup>. Se subdividen en:
  - Quiste de extravasación mucosa
  - Mucocèle solitario

- Quiste de retenci3n mucosa de las glándulas salivares linguales de Blandin y Nunh: aspiraci3n del moco con aguja fina o excisi3n del quiste<sup>(314)</sup>.
- Quiste de retenci3n mucosa de la glándula sublingual (ránula): varias alternativas desde simples incisiones y drenajes hasta fistulizaciones permanentes de la cavidad quística, además de otros más complejos (destrucci3n química, radiaci3n parcial o total, extirpaci3n de la lesi3n con o sin glándula salivar, inyecci3n con hidrocoloides en ránulas de pequeño tamaño)<sup>(314)</sup>.

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Extirpaci3n de 6pulis.</b>	1 (3,84%) / 0 (0%)	24 (92,3%) / 20 (76,92%)	1 (3,84%) / 6 (23,07%)	0 (0%) / 0 (0%)
<b>Extirpaci3n de quistes de retenci3n mucosos:</b>				
• Mucocelo superficial.	16 (61,53%) / 12 (46,15%)	10 (38,46%) / 14 (53,84%)	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Quiste de retenci3n mucosa de las glándulas salivares menores.	3 (11,53%) / 1 (3,84%)	21 (80,76%) / 23 (88,43%)	2 (7,69%) / 2 (7,69%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Quiste de retenci3n mucosa de las glándulas salivares linguales de Blandin y Nunh.	2 (7,69%) / 1 (3,84%)	24 (92,3%) / 23 (88,43%)	0 (0%) / 2 (7,69%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Quiste de retenci3n mucosa de la glándula sublingual (ránula).	7 (26,92%) / 2 (7,69%)	19 (73,07%) / 23 (8,43%)	0 (0%) / 1 (3,84%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XXXVIX: Resultados de la estratificaci3n del riesgo quirúrgico en cuanto a la extirpaci3n de 6pulis y quistes de retenci3n mucosos de glándulas salivares.

En cuanto a la extirpaci3n de 6pulis, existe una mayor frecuencia de clasificaci3n en riesgo intermedio (las ¾ partes) con respecto al riesgo máximo tanto en pacientes con AEH-C1-INH con lo que la disparidad de opiniones al respecto haría que fuese uno de los POEMOs más difíciles de clasificar en cuanto al riesgo quirúrgico. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo intermedio, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo intermedio (Tabla XXXVIX).

En cuanto a la realización de procedimientos de extirpación de quistes de retención mucosa de las diferentes glándulas salivares (glándulas salivares menores, de la glándula sublingual (ránula), y de las glándulas salivares linguales de Blandin y Nunh), existe una mayor frecuencia de clasificación en riesgo intermedio tanto en pacientes sin AEH-C1-INH como en pacientes con AEH-C1-INH. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo intermedio, hace que estos procedimientos se clasifiquen como de riesgo intermedio (Tabla XXXVIX).

### **3.5-) Procedimientos terapéuticos: procedimientos quirúrgicos de riesgo máximo (alto o elevado) en pacientes con angioedema hereditario por deficiencia de C1 Inhibidor.**

En el Consenso Húngaro-canadiense de 2007 (publicado en el año 2008) se sigue haciendo la diferencia entre procedimientos menores o mayores/intubación<sup>(117)</sup>. Por el contrario, si atendiésemos a nuestra experiencia del Hospital Universitario La Paz de Madrid, se harían tres subgrupos en la estratificación del riesgo quirúrgico según el riesgo de desencadenamiento de angioedema faringo-laríngeo.

Los procedimientos quirúrgicos que implican un riesgo alto / elevado son:

- a. Procedimientos que implican intubación oro o nasotraqueal
- b. Exodoncia de dientes incluidos
- c. Extirpación de Torus
- d. Apicectomías
- e. Procedimientos sobre frenillos: frenillotomía y frenillectomía
- f. Drenaje de abscesos de origen odontogénico
- g. Cirugía periodontal con elevación de colgajo
- h. Extirpación de tumores y quistes de origen odontogénico o fisural
- i. Cirugía preprotésica con manipulación ósea
- j. Colocación y toma de injertos óseos a nivel intraoral
- k. Primera fase quirúrgica de colocación implantes osteointegrados
- l. Segunda fase en cirugía implantológica que implica elevación de colgajo mucoperióstico
- m. Técnicas de elevación de seno maxilar
- n. Abordajes de Cadwell-luc
- o. Extirpación de litiasis a través de abordajes en el suelo de la boca
- p. Cirugía traumatológica con afectación o abordaje intraoral
- q. Cirugía oncológica con afectación o abordaje intraoral
- r. Procedimientos que implican osteotomías maxilares o mandibulares



- s. Procedimientos que impliquen manipulación de la ATM
- t. Extirpación de quistes de retención mucosa de localización en senos maxilares y frontales

### 3.5.1-) Procedimientos que implican intubación orotraqueal o nasotraqueal

En cuanto a los procedimientos que impliquen intubación oro o nasotraqueal, puede decirse que existe un consenso entre las encuestas del 100% como para ser considerado un POEMO de “riesgo máximo” tanto en pacientes sin AEH-C1-INH como con AEH-C1-INH. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo máximo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo máximo (Tabla XL).

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Procedimientos que implican intubación oro o nasotraqueal.</b>	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	26 (100%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XL: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de procedimientos que implican intubación oro o nasotraqueal.

### 3.5.2-) Exodoncia de dientes incluidos

La exodoncia de diente incluido es, por definición, una extracción dentaria muy compleja tal y como aparece reflejado en la TABLA XXXIII de “Protocolo de Categorización de dificultad de las exodoncias”<sup>(248)</sup>. Consiste en la exodoncia dental cuya corona está totalmente cubierta por tejido óseo que requiere la resección de dicha cubierta. Una exodoncia “extraordinariamente compleja” es el caso de dientes alojados en plena rama mandibular, entre la basal mandibular y el conducto dentario inferior, en posición alta de la fosa ptérigopalatina, etc. El concepto de “diente retenido semiincluido” hace alusión a aquel cuya corona está parcialmente cubierta por tejido óseo, requiriendo igualmente la resección de esa cubierta para su exodoncia. Durante la extracción de diente incluido con complicaciones quirúrgicas, ya sea compleja o muy compleja, se adhieren factores propios de una complicación como; posición anormal del diente, disección de un nervio o fenestración del seno maxilar.

### 3.5.3-) Extirpación de torus

Dentro de las exóstosis orales no encontramos con los “torus”, que no es otra cosa que el “aumento de tejido óseo que no constituye un tumor” cuyo aspecto clínico suele ser el de una protuberancia recubierta por mucosa de aspecto normal, que puede afectarse por estímulos mecánicos<sup>(315)</sup>. Su crecimiento es autolimitado en el tiempo aunque interfiere con la fonación o tratamientos protésicos.

Su localización más frecuente es a lo largo de la línea media palatina, seguida por la localización mandibular sobre el lado lingual, lateralmente a la línea media<sup>(316)</sup>. De esta forma, la ostectomía de “torus palatino” constituye la extirpación de una hipertrofia de tejido óseo en el centro del paladar, mientras que por ostectomía de “torus mandibular” se refiere a la extirpación de una hipertrofia de tejido óseo en la superficie lingual y lateral de la rama horizontal mandibular.

### 3.5.4-) Apicectomías

La apicectomía o “cirugía de la superficie de raíz” se engloba dentro de los tratamientos quirúrgicos perirradiculares (periapicales)<sup>(248)</sup> entre los que se incluyen además; a) reparación de perforación radicular o reabsorción; b) acceso quirúrgico exploratorio para objetivar fracturas radiculares; c) retirada de material de obturación desbordante; d) retirada de instrumentos rotos; e) extirpación de restos radiculares; f) sellado de conductos accesorios, entre otros.

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Apicectomías.</b>	0 (0%) / 0 (0%)	1 (3,84%) / 0 (0%)	25 (96,15%) /26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XLI: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de apicectomías.

En cuanto a las apicectomías, puede decirse que existe un consenso entre las encuestas del 100% como para ser considerado un POEMO de “riesgo máximo” tanto en pacientes sin AEH-C1-INH como con AEH-C1I-NH. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo máximo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo máximo (Tabla XLI).

### 3.5.5-) Procedimientos sobre frenillos: frenillotomía y frenillectomía

Un frenillo es un pliegue de tejido blando presente en los maxilares constituido por mucosa oral, fibras conectivas y musculares, que puede originar diastemas, interferencias con una prótesis, complicación de una enfermedad periodontal, etc. En la arcada superior, los frenillos son labiales, de situación vestibular (uno de localización central y dos laterales), mientras que en la arcada inferior, el más importante es el frenillo lingual (de interés quirúrgico cuando existe limitación a los movimientos linguales con trastornos de la fonación) aunque puede haber algunos labiales situados en el vestíbulo oral o bucal<sup>(248)</sup>. Debemos diferenciar entre el término “frenillotomía” (labial o lingual), entendiéndose por tal la sección de algún frenillo, del término “frenillectomía” (labial o lingual), siendo éste la eliminación o resección total de algún frenillo y de su sujeción fibrosa en la encía.

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Procedimientos sobre frenillos: frenillotomía y frenillectomía.</b>				
• “Frenillotomía” (labial o lingual).	0 (0%) / 0 (0%)	4 (15,38%) / 5 (19,23%)	22 (84,61%) / 21 (80,7%)	0 (0%) / 0 (0%)
• “Frenillectomía” (labial o lingual).	0 (0%) / 0 (0%)	3 (11,53%) / 5 (19,23%)	23 (88,46%) / 21 (80,7%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XLII: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de frenillotomía y frenillectomía (procedimientos sobre frenillos).

En cuanto a la realización de procedimientos sobre los frenillos, existe una mayor frecuencia de clasificación en riesgo máximo tanto en pacientes sin AEH-C1-INH como en pacientes con AEH-C1-INH con porcentajes mayores del 80%. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo máximo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo máximo (Tabla XLII).

### 3.5.6-) Drenaje de abscesos de origen odontogénico

Se denomina “comunicación bucosinusal” a aquella solución de continuidad entre cavidad oral y seno maxilar consecuencia de la pérdida de tejido blando (mucosa oral y sinusal)

y tejido duro (dientes y hueso maxilar). De esta definición se desprende que en toda comunicación bucosinusal y buconasal se afectarían tres planos: a) mucosa nasal y/o sinusal; b) hueso maxilar superior y/o hueso palatino; y c) mucosa oral<sup>(247)</sup>. Aunque la etiología es diversa (iatrogenia, traumatismo o asociadas a otras patologías tales como anomalías del desarrollo, infección, patología quística, tumores, patología ósea o SIDA), la base del tratamiento es la eliminación de la patología existente en el seno maxilar y el cierre quirúrgico de las lesiones que no remitan tras tratamiento conservador. No obstante se puede recurrir al “tratamiento no quirúrgico” mediante métodos no cruentos (prótesis obturadoras y selladores de fibrina) y la regeneración propia del tejido (coágulo sanguíneo en la abertura).

Se denomina “incisión y drenaje de absceso en tejido blando intraoral”<sup>(248)</sup> a la incisión a través de mucosa oral de cualquier colección purulenta que se encuentre debajo de ésta (incluyendo al absceso periodontal). Por el contrario, la “incisión y drenaje de absceso en tejido blando extraoral”<sup>(248)</sup> es la incisión a través de la piel de cualquier colección purulenta.

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Drenaje de abscesos de origen odontogénico.</b>	0 (0%) / 0 (0%)	1 (3,84%) / 0 (0%)	25 (96,15%) / /26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XLIII: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de drenaje de abscesos de origen odontogénico.

En cuanto a los drenajes de abscesos de origen odontogénico, puede decirse que existe un consenso entre las encuestas del 100% como para ser considerado un POEMO de “riesgo máximo” tanto en pacientes sin AEH-C1-INH como con AEH-C1-INH. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo máximo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo máximo (Tabla XLIII).

### 3.5.7-) Cirugía periodontal con elevación de colgajo

La realización de un colgajo en cavidad oral exige conocer de antemano una serie de normas o fundamentos para su correcta realización, como son<sup>(317)</sup>:

- Conocimiento perfecto de la anatomía de la región.
- Respeto de los vasos sanguíneos para mantener la irrigación del colgajo evitando la necrosis del mismo.
- Efectuar la incisión verticalmente de un solo trazo sin líneas secundarias, evitando la aparición de desgarros o esfacelos que entorpecerían la correcta cicatrización. El tejido

blando a tensión (imprescindible en mucosa labial, lingual, yugal y alveolar libre) hace que la línea de corte sea limpia, rectilínea y menos atraumática sin contusiones o cortes secundarios en los bordes de la herida. La tensión del tejido no sería necesaria en zonas como encía queratinizada o fibromucosa palatina.

- d) Diseño del colgajo para que la línea de sutura esté alejada de la zona ósea perilesional, reposando sobre hueso sano que hace que la cicatrización se desarrolle con normalidad evitando problemas como por ejemplo la dehiscencia de la herida.
- e) Anchura de la base del colgajo situada en el fondo vestibular (donde existen vasos sanguíneos importantes a preservar) debe ser siempre de mayor tamaño que su vértice; así se asegura una irrigación adecuada evitando necrosis del colgajo.
- f) Espesor del colgajo de grosor completo si es mucoperióstico o de grosor parcial si no incluye periostio (respetándose un espesor mínimo de 5-6 mm para asegurar la viabilidad).
- g) Despegamiento y tracción del colgajo suave pero firme evitando cualquier tensión en los tejidos que pueda ocasionar necrosis.
- h) Diseño del colgajo para que se visualice de forma correcta la zona lesional con un amplio campo operatorio sin obstáculos a las manipulaciones. Una falta de visibilidad se traduce en desgarros de tejidos con esfacelos y posterior necrosis.
- i) Prever que pueda ser una trazado incisional insuficiente de tal forma que se contemple la posibilidad de ampliarlo. Las incisiones tienen que tener una longitud adecuada al procedimiento a realizar ya que “segundas incisiones” ocasiona un desigual margen del colgajo retrasando la cicatrización.

Parece que un aporte sanguíneo es fundamentalmente para el éxito del colgajo y así cabe distinguirse entre<sup>(317)</sup>:

- a) Colgajo de tipo axial: pediculado, con un sistema arteriovenoso conocido por los datos anatómicos.
- b) Colgajo de tipo contingente: sistema arteriovenoso carece de disposición axial pudiendo presentar insuficiencia vascular (falta de afluencia de sangre y/o problemas del retorno venoso).

El aporte sanguíneo puede estar influenciado por:

- a) Una tensión mecánica excesiva dificulta tanto el flujo arterial como el venoso.
- b) Un colgajo torsionado provoca congestión vascular en su interior.
- c) Un colgajo edematizado potencia los efectos de la tensión mecánica y la torsión.
- d) Un colgajo con inflamación local exige mayores necesidades metabólicas que pueden hacer que el aporte sanguíneo sea insuficiente.

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Cirugía preprotésica con manipulación ósea:</b>				
• Alveoloplastia.	0 (0%) / 0 (0%)	1 (3,84%) / 1 (3,84%)	25 (96,1%) / 25 (96,1%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Irregularidades alveolares, crestas en filo de cuchillo y protuberancias.	0 (0%) / 0 (0%)	2 (7,69%) / 1 (3,84%)	24 (92,3%) / 25 (96,15%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Torus palatino y mandibular.	0 (0%) / 0 (0%)	1 (3,84%) / 0 (0%)	25 (95,15%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Apófisis geni y cresta milohioidea.	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	26 (100%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Plastias de aumento.	0 (0%) / 0 (0%)	1 (3,84%) / 0 (0%)	25 (96,15%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XLIV: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de cirugía preprotésica con manipulación ósea.

En cuanto a la cirugía preprotésica con manipulación ósea, puede decirse que existe un consenso entre las encuestas del 96,15% al 100% como para ser considerado un POEMO de “riesgo máximo” tanto en pacientes sin AEH-C1-INH como con AEH-C1-INH. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo máximo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo máximo (Tabla XLIV).

### 3.5.8-) Estirpación de tumores y quistes de origen odontogénico o fisural

El término “quiste” podría ser definido como “lesión histológicamente caracterizada por una cavidad rellena de líquido, células, aire o una combinación de ellos, que está rodeado parcial o totalmente de tejido epitelial y/o conectivo”. Los huesos maxilares poseen la particularidad de ser portadores de dientes, reflejándose en la histogénesis de las lesiones quísticas que pueden presentarse. Hay una multiplicidad para la clasificación de los quistes y tumores maxilares pero nos centraremos en las propugnadas por la Organización Mundial de la

Salud (OMS), que históricamente han salido publicadas en los años 1971<sup>(318)</sup>, 1992<sup>(319)</sup> y 2005<sup>(320)</sup>. Quizá se le comienza a dar importancia a partir de la suscrita por Kramer, que clasificó los tumores odontogénicos, quistes y lesiones afines según su histología<sup>(319,320)</sup>. Dicha clasificación ha sido mejorada en el año 2005 suscrita por Barnes<sup>(320)</sup> que es la actualmente vigente. Más recientemente Reichart<sup>(321)</sup> se ha preguntado si hay algunos cambios en la nueva clasificación de tumores de cabeza y cuello de la OMS.

La clasificación actual de los tumores odontogénicos 2005<sup>(320)</sup> es la siguiente:

Tumores benignos:

- a) Epitelio odontogénico con estroma fibroso maduro sin ectomesénquima odontogénico
  - a. Ameloblastoma sólido / multiquístico.
  - b. Ameloblastoma extraóseo / tipo periférico.
  - c. Ameloblastoma tipo desmoplástico.
  - d. Ameloblastoma tipo unikuístico.
  - e. Tumor odontogénico escamoso.
  - f. Tumor odontogénico epitelial calcificante.
  - g. Tumor odontogénico adenomatoide.
  - h. Tumor odontogénico queratoquístico (exqueratoquiste)
- b) Epitelio odontogénico con ectomesénquima odontogénico, con o sin formación de tejido dentario duro
  - a. Fibroma ameloblástico
  - b. Fibrodentinoma ameloblástico.
  - c. Fibroodontoma ameloblástico.
  - d. Odontoma:
    - i. Odontoma tipo complejo.
    - ii. Odontoma tipo compuesto.
  - e. Odontoameloblastoma.
  - f. Tumor odontogénico quístico calcificante.
  - g. Tumor dentinogénico de células fantasma.
- c) Mesénquima y/o ectomesénquima odontogénico con o sin epitelio odontogénico
  - a. Fibroma odontogénico.
  - b. Mixoma odontogénico / mixofibroma.
  - c. Cementoblastoma.

Tumores malignos:

- a) Carcinomas odontogénicos:
  - a. Ameloblastoma metastatizante.
  - b. Carcinoma ameloblástico – tipo primario.

- c. Carcinoma ameloblástico – tipo secundario (desdiferenciado), intraóseo.
  - d. Carcinoma ameloblástico – tipo secundario (desdiferenciado), periférico.
  - e. Carcinoma espinocelular intraóseo primario – tipo sólido.
  - f. Carcinoma espinocelular intraóseo primario derivado de tumor odontogénico queratoquístico.
  - g. Carcinoma espinocelular intraóseo primario derivado de quistes odontogénicos.
  - h. Carcinoma odontogénico de células claras.
  - i. Carcinoma odontogénico de células fantasma.
- b) Sarcomas odontogénicos:
- a. Fibrosarcoma ameloblástico.
  - b. Fibrodentino- y fibro-odontosarcoma ameloblástico.

Aunque el tratamiento de los tumores en los campos de la odontología, estomatología, ORL, y cirugía oral y maxilofacial tendrán un abordaje posterior en el apartado “cirugía oncológica con afectación o abordaje intraoral” como procedimiento quirúrgico de riesgo alto, cabe destacarse aquí que dicho tratamiento será individualizado según el tipo de tumor.

Así por ejemplo, en los tumores maxilares, el tratamiento individualizado dependerá de cada tipo de tumor.

- a) Enucleación y curetaje: de utilidad en aquellos tumores maxilares de comportamiento clínico benigno.
- b) Resección con márgenes de seguridad (en bloque o radical): de utilidad en aquellos tumores benignos con mayor potencial de agresividad, especialmente en ameloblastomas o mixomas dependiendo de su tamaño.

Los tumores de esta área representa el 5% del total donde influyen factores etiológicos como tabaco, alcohol y la mala higiene oral. La variedad más frecuente es el carcinoma escamoso en el 80-90% de los casos, con peor pronóstico los menos diferenciados. En cuanto a la clasificación de tumores del área ORL y maxilofacial utilizaremos la “extendida” y “validada” TNM (UIJCC-1997)<sup>(322)</sup> tal y como puede verse en las TABLAS XLV y XLVI según localización:



	Cavidad oral y orofaringe (según dimensión mayor del tumor)	Nasofaringe, hipofaringe y laringe (según número de sub-localizaciones afectas)	Cavidad nasal y senos paranasales
TX	No se puede demostrar la presencia de tumor.	No se puede demostrar la presencia de tumor.	No se puede demostrar la presencia de tumor.
T0	No hay evidencia de tumor primitivo.	No hay evidencia de tumor primitivo.	No hay evidencia de tumor primitivo.
Tis	Carcinoma in situ.	Carcinoma in situ.	Carcinoma in situ.
T1	Tamaño menor o igual de 2 cm.	Tumor confinado a un solo subsitio.	Tumor limitado a la mucosa antral sin destrucción o erosión de hueso.
T2	Tamaño mayor de 2 cm. y menor o igual de 4 cm.	Afectación de más de una localización en el lugar de origen.	Tumor con erosión de la infraestructura incluyendo paladar duro o meato nasal medio.
T3	Tamaño mayor de 4 cm.	Extensión fuera del lugar de origen, fijación de la laringe o pared hipofaríngea.	Tumor que invade piel de mejilla, pared posterior o seno maxilar, suelo o pared medial de órbita, o senos etmoidales anteriores.
T4	Tumor que invade músculo, hueso, cartílago o piel.	Afectación de hueso, cartílago, músculo o piel.	Tumor que invade lámina cribiforme, senos etmoidales posteriores, seno esfenoidal, nasofaringe, paladar blando, fosa pterigomaxilar, fosa temporo-cigomática o base craneal.
NX	No se puede establecer la afectación ganglionar.		
N0	No hay afectación ganglionar.		
N1	Ganglio único, ipsilateral, menor de 3 cm.		
N2	Ganglio único o múltiple ipsilateral, contralateral o bilateral, no mayores de 6 cm.		
N2a	Ganglio único ipsilateral mayor de 3 cm. y menor de 6 cm.		
N2b	Ganglio único ipsilateral mayor de 3 cm. y menor de 6 cm.		
N2c	Ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm.		
N3	Ganglios afectos, alguno mayor de 6 cm.		
MX	La presencia de metástasis a distancia no puede ser valorada.		
M0	No hay metástasis a distancia.		
M1	Metástasis a distancia.		

Tabla XLV: Clasificación TNM (UICC-1997) de tumores del área maxilofacial<sup>(322)</sup>.

Estadios	Localización	Afectación ganglionar	Metástasis	Tratamiento
Estadio 0	Tis	N0	M0	
Estadio I	T1	N0	M0	Cirugía y radioterapia obtienen iguales resultados
Estadio II	T2	N0	M0	Cirugía y radioterapia obtienen iguales resultados
Estadio III	T3	N0	M0	De elección: cirugía y radioterapia adyuvante. Si no indicada la cirugía: radioterapia con intención radical.
Estadio IV	T4 T T	N0/N1 N2/N3 N	M0 M0 M1	De elección: cirugía y radioterapia adyuvante. Si no indicada la cirugía: radioterapia con intención radical.

\* En determinados casos de estadios avanzados existe la posibilidad de quimioterapia y radioterapia preoperatoria y valoración de tratamiento quirúrgico según respuesta.

Tabla XLVI: Estadificación de tumores en cirugía oral y maxilofacial<sup>(322)</sup>.

La clasificación basada en criterios histológico de los quistes odontogénicos<sup>(319)</sup> es la siguiente:

a) Quistes epiteliales:

a. Desarrollo:

a. Odontogénicos:

- i. Quiste gingival infantil.
- ii. Queratoquiste odontogénico (primordial).
- iii. Quiste dentígero (folicular).
- iv. Quiste de erupción.

b. Quiste periodontal lateral.

c. Quiste gingival del adulto.

d. Quiste odontogénico glandular; quiste sialoodontogénico.

e. No odontogénicos:

- i. Quiste del conducto naso-palatino.
- ii. Quiste naso-labial (naso-alveolar)
- iii. Quistes medianos palatino, alveolar y mandibular.
- iv. Quiste glóbulo-maxilar.

b. Inflamatorio:

a. Quiste radicular (apical, lateral, residual)

b. Quiste paradental (colateral inflamatorio, bucal mandibular afectado)

b) Quistes no epiteliales:

a. Quiste óseo solitario.

b. Quiste óseo aneurismático.

El tratamiento de los quistes maxilares es quirúrgico, extirpando la cápsula epitelial y realizando la apicectomía de las piezas previamente endodonciadas, teniendo en cuenta cuatro factores: a) pieza o piezas afectadas por el quiste; b) tamaño del quiste; c) hueso alveolar afectado por la lesión quística; y d) estado del diente afectado (si tiene o no endodoncia). Toda lesión quística del maxilar debe ser analizada anatomopatológicamente ya que es la prueba irrefutable para establecer el diagnóstico. Es concluyente la presencia de una cápsula de tejido epitelial y/o conectivo con sus determinadas características, donde el análisis histológico es de extrema utilidad para descartar posible malignización del componente epitelial.

- a) Endodoncia (tratamiento del conducto radicular); aunque depende de las características de las piezas dentarias afectadas, su conservación es objetivo prioritario, procurando realizar la endodoncia y esperar un tiempo reglamentario para llevar a cabo el tratamiento quirúrgico del quiste<sup>(309,323-327)</sup>.
- b) Apicectomía: sección de los ápices radiculares para la eliminación del ápice afecto, valoración de la raíz y preparación para la obturación retrógrada de los conductos radiculares<sup>(309,323-327)</sup>. Tras la realización de un colgajo mucoperióstico, se realiza la apertura ósea con fresas de fisura o redonda (si el quiste no hubiera perforado la cortical vestibular del hueso) para posteriormente proceder a la amputación del ápice con las mismas fresas o con unas pinzas gubia. La obturación puede ser: a) previa a la apicectomía (en la endodoncia por obturación ortógrada con gutapercha, tras realizar la sección del ápice, se sella la gutapercha con sonda sin punta que se calienta); o b) sin endodoncia previa (por obturación con amalgama de plata para aislar la pulpa del hueso, donde se prepara una cavidad para colocar el sellado).
- c) Tratamiento quirúrgico propiamente dicho del quiste<sup>(328)</sup>:
  - a. Quistectomía (enucleación): tras la incisión, se extirpa toda la cápsula, previamente haciendo la apicectomía. Constituye el tratamiento de elección, con el cual se consigue eliminar la totalidad del contenido patológico. Se debe evaluar la presencia de una endodoncia correcta en los dientes en relación o próximos al quiste.
  - b. Quistostomía (marsupialización): tras la incisión, se suturan las paredes de la cápsula quística a la mucosa oral, rellenando temporalmente la zona con gasas y disminuyendo la presión del quiste, provocando así la regeneración del hueso. No ha de considerarse nunca como la técnica de elección. Está indicada en los casos de quistes maxilares en los que la enucleación conlleva alguno de los siguientes supuestos:

- i. Lesiones quísticas de gran tamaño, cuya enucleación comprenda riesgo de fractura patológica.
- ii. Previsión de imposibilidad de eliminación total de la cápsula quística, por acceso inadecuado u otras dificultades técnicas.
- iii. Quistes en pacientes con compromiso médico.
- c. Escisión más ostectomía periférica: de utilidad en quistes con un mayor potencial de agresividad, especialmente en queratoquistes.
- d) Exodoncia de la pieza afectada por el quiste: constituye otra posibilidad terapéutica cuando lo anterior o las particularidades del paciente no permita actuar conservando las piezas dentarias<sup>(309,323-327)</sup>.

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Extirpación de tumores y quistes de origen odontogénico o fisural</b>	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	26 (100%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XLVII: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de extirpación de tumores y quistes de origen odontogénico o fisural.

En cuanto a la extirpación de tumores y quistes de origen odontogénico o fisural, puede decirse que existe un consenso entre las encuestas del 100% como para ser considerado un POEMO de “riesgo máximo” tanto en pacientes sin AEH-C1-INH como con AEH-C1-INH. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo máximo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo máximo (Tabla XLVII).

### 3.5.9-) Cirugía preprotésica con manipulación ósea

El objetivo de la “cirugía preprotésica” es modificar y adecuar las condiciones locales para mejorar el confort y estabilidad protésica. Dentro de las técnicas de cirugía preprotésica sobre partes óseas se enumeran<sup>(328)</sup>:

- a) Alveoloplastia: creación de un reborde regular tras exodoncia con fines protésicos eliminando las aristas óseas, bordes filosos y cortantes, y tabiques interdentarios e interradiculares.
- b) Irregularidades alveolares, crestas en filo de cuchillo y protuberancias: creación de un reborde alveolar regular para colocación de prótesis (siendo económico en el sacrificio óseo).

- c) Torus palatino y mandibular: incisión en “Y” con extirpación ósea mediante fresas de remodelación ósea en el torus palatino; incisión crestal en el torus mandibular.
- d) Apófisis geni y cresta milohioidea: extirpación o remodelación para una adaptación protésica óptima.
- e) Plastias de aumento: casos en los que son necesarias las medidas de ganancia ósea mediante:
  - Sustitutos óseos (mezclada con hueso córticoesponjoso autólogo).
  - Bloques de hidroxiapatita (no aconsejables por peor adaptación y mayor riesgo de dehiscencias).
  - Injertos óseos autólogos (de elección en aquellas atrofas marcadas que no sea factible una rehabilitación protésica aún con implantes; debido a su menor reabsorción se utiliza hueso de origen intraoral o de calota, no excluyéndose tomas de injerto convencionales).
  - Técnicas de distracción alveolar vertical (de reciente incorporación).

Aunque no es parte de este subapartado merece enumerar las técnicas de cirugía preprotésica sobre partes blandas<sup>(328)</sup>:

- a) Vestibuloplastia: aumento de la altura del reborde alveolar aumentando la capacidad de los fondos de vestíbulo en atrofas alveolares muy marcadas para intentar aprovechar el hueso remanente al máximo. Las más indicadas, aun cuando han perdido actualidad frente a la implantología, son:
  - Vestibuloplastia submucosa de Obwegeser.
  - Vestibuloplastia de Kazanjiam modificada por Howe.
  - Vestibuloplastia con epitelización secundaria.
  - Descenso del suelo bucal y sección del milohioideo (técnica de Trauner).
- b) Epuli fissuratum: escisión simple y cierre directo (en caso de tejido cicatricial pequeño y único). Si el tejido cicatricial es amplio y el cierre total oblitera el vestíbulo, el colgajo superior se profundiza y se sutura al periostio en el fondo del pliegue mucogingival y el periostio expuesto cura por epitelización secundaria, siendo conveniente la colocación de un tutor (prótesis antigua) con acondicionador de tejidos.
- c) Frenillos labiales de inserción baja: frenillectomía (resección total del frenillo y de su sujeción fibrosa en la encía) y zetaplastia, en aquellos casos en los que se produzca movilización funcional de la prótesis.
- d) Frenillos linguales anormales (inserción cercana a la cresta alveolar provocando inestabilidad protésica): frenillectomía junto con el tejido muscular subyacente hasta observar una adecuada movilidad lingual y un descenso en su inserción.

- e) hiperplasia fibrosa de la tuberosidad y crestas hiper móviles: realización de dos incisiones cuneiformes hasta regularizar el contorno alveolar y eliminar el tejido anómalo, dejando suficiente cobertura mucosa para el hueso sin tensión.
- f) hiperplasia papilar (en bóveda palatina en forma de proyecciones papilares, pudiendo desarrollar una hiperplasia pseudoepiteliomatosa): escisión suprapariética con electrocirugía o bisturí láser.

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Cirugía preprotésica sobre partes blandas.</b>				
• Vestibuloplastia.	0 (0%) / 0 (0%)	2 (7,69%) / 1 (3,84%)	24 (92,3%) / 25 (96,15%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Epuli fissuratum.	0 (0%) / 0 (0%)	2 (7,69%) / 0 (0%)	24 (92,3%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Frenillos labiales de inserción baja.	0 (0%) / 0 (0%)	1 (3,84%) / 1 (3,84%)	25 (96,15%) / /25 (96,1%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Frenillos linguales anormales.	0 (0%) / 0 (0%)	1 (3,84%) / 1 (3,84%)	25 (96,15%) / /25 (96,1%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Hiperplasia fibrosa de la tuberosidad y crestas hiper móviles.	0 (0%) / 0 (0%)	1 (3,84%) / 0 (0%)	25 (96,15%) / /26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Hiperplasia papilar.	0 (0%) / 0 (0%)	1 (3,84%) / 0 (0%)	25 (96,15%) / /26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XLVIII: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de cirugía protésica sobre partes blandas.

En cuanto a la cirugía preprotésica sobre partes blandas, puede decirse que existe un consenso entre las encuestas entre el 96% y el 100% como para ser considerado un POEMO de “riesgo máximo” tanto en pacientes sin AEH-C1-INH como con AEH-C1-INH. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo máximo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo máximo (Tabla XLVIII).

### 3.5.10-) Colocación y toma de injertos óseos a nivel intraoral

Los injertos óseos autólogos intramembranosos son de elección en la reconstrucción de los rebordes alveolares para aumentar el volumen óseo<sup>(329-333)</sup> siendo este el único material de injerto con propiedades osteogénicas, osteoinductivas y osteoconductivas<sup>(333,334)</sup>. Pueden ser de dos clases considerando el sitio donante:

- a. Autoinjertos extraorales: procedentes de calota craneana, costillas, tibia y cresta iliaca y también de zonas intraorales tales como la mandíbula (rama y mentón), tuberosidad del maxilar o de alguna región con torus óseo.
- b. Autoinjertos intraorales<sup>(334)</sup>: poseen ventajas sobre los injertos extraorales como proximidad al sitio donador y receptor, conveniente acceso quirúrgico, menor morbilidad del sitio donador, mínima reabsorción y bajo coste<sup>(330-335)</sup>.

El injerto óseo autólogo de rama mandibular y mentón en la reconstrucción de defectos intraorales<sup>(334)</sup> es un método seguro y fiable debido a sus propiedades osteogénicas, estabilidad a largo plazo con poca reabsorción y menor morbilidad de la zona donante. Las propiedades de vitalidad y el potencial del injerto óseo en bloque de servir como andamiaje para la neoangiogenesis, el crecimiento del tejido, y la estabilidad mecánica inmediata contribuyen a la incorporación sin incidentes, reparación y éxito del injerto óseo<sup>(336)</sup>.

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Colocación y toma de injertos óseos a nivel intraoral:</b>				
• Autoinjertos extraorales.	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	26 (100%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Autoinjertos intraorales.	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	26 (100%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla XLVIX: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de colocación y toma de autoinjertos óseos a nivel intraoral.

En cuanto a las técnicas de colocación y toma de injertos óseos a nivel intraoral, puede decirse que existe un consenso entre las encuestas del 100%. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo máximo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo máximo (Tabla XLVIX).

### **3.5.11-) Primera fase quirúrgica de colocación de implantes osteointegrados**

Como se ha mencionado con anterioridad, en la colocación del “implante osteointegrado” cabe dividirse cuatro tiempos, que son:

1. Primer tiempo de actuación quirúrgico: previo a la inserción de las fijaciones intraóseas.
2. Segundo tiempo de actuación quirúrgico: durante la cirugía de inserción de los implantes (“primera fase quirúrgica”).
3. Tercer tiempo de actuación quirúrgico: durante la cirugía de conexión de los pilares transepiteliales (“segunda cirugía”).
4. Cuarto tiempo de actuación quirúrgico: procedimientos llevados a cabo en la fase de mantenimiento.

Son de riesgo alto, tanto la “primera fase quirúrgica de colocación implantes osteointegrados” como la “segunda fase en cirugía implantológica que implica elevación de colgajo mucoperióstico”.

### **3.5.12-) Segunda fase en cirugía implantológica que implica elevación de colgajo mucoperióstico**

Se ha descrito en el apartado anterior.

### **3.5.13-) Técnicas de elevación del seno maxilar**

La elevación del suelo del seno maxilar por vía lateral (elevación del seno) es un método bien documentado para aumentar el volumen óseo de la cresta ósea posterior edéntula del maxilar superior que permite la colocación de implantes en casos de déficit de hueso debido a atrofia<sup>(337-339)</sup>. Las contraindicaciones absolutas son: a) fumadores; b) sinusitis crónica<sup>(340)</sup>, c) tratamiento previo con radioterapia, d) diabéticos<sup>(341)</sup>, e) sinusitis aguda, f) quistes y tumoraciones, g) dificultad de drenaje, h) ventilación insuficiente de los senos nasales<sup>(342)</sup>, i) tabique nasal desviado, j) tabique nasal desviado y/o k) cornete inferior aumentado que causa problemas sinusales crónicos<sup>(340)</sup>. Mientras que las contraindicaciones relativas serían: a) pacientes con diabetes mellitus no controladas, y) b) alteraciones metabólicas<sup>(342)</sup>.

Dicho procedimiento puede realizarse de dos formas:

- a) mediante una osteotomía lateral (antrostromía) del seno maxilar, que a su vez tiene dos variantes:



- a. técnica en dos pasos: en un primer tiempo se realiza la elevación del suelo del seno maxilar, y tras 3 meses<sup>(343,344)</sup> ó 6-8 meses<sup>(336)</sup>, se procede a colocar los implantes.
- b. técnica en un paso: los implantes se colocan de forma simultánea a la elevación del suelo del seno maxilar<sup>(345)</sup>.

Si el espesor del piso del seno maxilar es clase A (10 mm) o clase B (7-9 mm) la colocación de los implantes se puede realizar de forma simultánea (técnica en un paso); si el espesor es clase D (0-3 mm) se tendría que utilizar la técnica en dos pasos; en la forma intermedia (espesor clase C equivalente a 4-6 mm) se podría realizar tanto la técnica un paso como la de dos pasos<sup>(341)</sup>.

b) con abordaje crestal (crestal approach): permite la colocación de implantes en área maxilar posterior en distancia menor a 7 mm de altura vertical entre *antrum* y borde de la cresta alveolar. Summers<sup>(346)</sup> describió la elevación del suelo del seno maxilar con “osteotomías Summers” con punta cóncava además de la instrumentación rotativa clásica para la preparación de osteotomías con fines a colocar implantes dentales endoóseos.

La técnica quirúrgica “clásica” de elevación del suelo de seno maxilar fue descrita por Boyne<sup>(343)</sup> permaneciendo vigente hoy día con pequeñas variantes de diversos autores:

- a) Incisión horizontal en la mucosa extendiéndose posteriormente desde el centro de la fosa canina a la porción media del contrafuerte zigomático a unos 6 mm por encima de la línea de la mucosa adherida.
- b) Levantamiento del mucoperiostio superiormente exponiendo el hueso de la porción inferior de la fosa canina.
- c) Se realiza una antrostomía de 10 mm de diámetro en la pared lateral del seno con una fresadora redonda.
- d) Se remueve la fina capa de hueso papiráceo con una pinza mosquito de hemostasia sin lacerar tejido blando de la membrana sinusal (esa lámina ósea pegada a la membrana se convertirá en el nuevo piso del seno maxilar a un nivel superior).
- e) Elevación cuidadosa de la membrana del suelo del seno desde los bordes laterales e inferiores del seno con una cureta de Molt grande.
- f) Elevación de la membrana desde el suelo del maxilar hacia el borde posterior de la tuberosidad con una cureta acodada.
- g) En caso de existencia de un septum en el suelo debe ser cortado con cincel delgado y removido con una pinza hemostática para que el injerto óseo se coloque completamente de un lado a otro del suelo antral sin interrupción.

- h) Elevación de la membrana sinusal superiormente siendo sostenida en esa posición con una cureta a la par que se empaqueta el injerto a lo largo del suelo del seno a una profundidad de 10-15 mm.
- i) La membrana sinusal se asienta suavemente sobre el injerto óseo.
- j) Cierre del mucoperiostio sobre la antrostomía con sutura de nylon del nº 4.
- k) Si el sangrado es abundante o si la membrana se ha perforado, puede realizarse una antrostomía nasal.

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Técnicas de elevación de seno maxilar.</b>	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	26 (100%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla L: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de técnicas de elevación del seno maxilar.

En cuanto a las técnicas de elevación del seno maxilar (en conjunto, no limitadas a un procedimiento en concreto), puede decirse que existe un consenso entre las encuestas del 100%. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo máximo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo máximo (Tabla L).

### 3.5.14-) Abordaje de Cadwell-Luc

Esta técnica toma el nombre de dos de sus tres primeros descriptores; George Caldwell, Guy Luc y Splcer<sup>(347)</sup>. Se trata del abordaje del seno maxilar por vía vestibular a través de la fosa canina, pudiendo realizarse mediante: a) martillo y cincel; b) utilización de fresadora; o c) punción inicial con un trocar para posteriormente abrir la ventana ósea con fórceps de Kerrlson<sup>(347)</sup>.

La técnica clásica descrita por Caldwell consistía en una antrostomía inferior para permitir el lavado y manejo postoperatorio inmediato del seno maxilar. Más adelante se utilizó como medida de drenaje gravitacional del seno. No obstante, hasta un 82% de las antrostomías inferiores están cerradas a los 3 meses<sup>(348)</sup>, habiéndose demostrado que el sentido del drenaje mucociliar persiste hacia el ostium natural en el meato medio<sup>(349)</sup>. Es por esto que en la actualidad sólo se recomienda realizar la antrostomía en el meato medio<sup>(350)</sup>.

En un principio la indicación para la técnica Cadwell-Luc era la sinusitis crónica maxilar que no respondía al tratamiento médico, pero a finales de los años 1970's se introdujo la "cirugía endoscópica funcional sinusal" (CEFS) produciéndose el reemplazo terapéutico. Fue

entonces cuando sólo se llegó a utilizar el abordaje de Cadwell-Luc para otras indicaciones menos frecuentes (las llamadas “extra-sinusitis”, tales como descompresión del exoftalmo en la enfermedad de Graves-Basedow, abordaje del espacio pterigomaxilar, fístulas oroantrales, traumatismos faciales, cuerpos extraños, lesiones odontogénicas, osteonecrosis, la presencia de bola fúngica y neoplasias. Sin embargo, en el siglo XXI, Matheny ofrece una nueva visión del abordaje de Caldwell-Luc en aquellas sinusitis crónicas en las ha fracasado previamente la CEFS<sup>(351)</sup>.

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Abordaje de Cadwell-Luc.</b>	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	26 (100%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla LI: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización de abordaje de Cadwell-Luc.

En cuanto al abordaje de Cadwell-Luc, puede decirse que existe un consenso entre las encuestas del 100%. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo máximo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo máximo (Tabla LI).

### 3.5.15-) Extirpación de litiasis a través de abordajes en el suelo de la boca

Entre la patología que puede afectar a las glándulas salivales se encuentran: tumores<sup>(352)</sup>, quistes, sialolitos, procesos sépticos, estenosis, atrofia por déficit vitamínico e infiltración linfática y litiasis. Una de las más comunes, la formación de cálculos, pueden localizarse en el conducto excretor o en las glándulas salivales mayores o menores de labios, carrillos y paladar, aunque menos comúnmente<sup>(353-355)</sup>. Las litiasis salivales están formadas por depósitos de sales de calcio que rodean un nido central constituido por células epiteliales descamadas y microorganismos derivados de la descomposición bacteriana (éstos atraen esas sales que se depositan concéntricamente en torno al nido). Aunque las litiasis pueden aparecer en cualquier glándula salival de la cavidad oral, son más frecuentes en las glándulas submaxilares o en su conducto, debido a la viscosidad de la saliva mucosa por una mayor concentración de sales de calcio, un pH más alcalino y una posición antigravitacional de la glándula y el conducto angosto y tortuoso<sup>(355)</sup>.

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Extirpación de litiasis a través de abordajes en el suelo de la boca.</b>	0 (0%) / 0 (0%)	6 (23,07%) / 2 (7,69%)	20 (76,92%) / 24 (92,3%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla LII: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la extirpación de litiasis a través de abordajes en el suelo de la boca.

En cuanto a los procedimientos que impliquen la extirpación de litiasis a través de abordajes en el suelo de la boca, puede decirse que existe un consenso entre las encuestas del 92,3%. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo máximo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo máximo (Tabla LII).

### 3.5.16-) Cirugía traumatológica con afectación o abordaje intraoral

La traumatología oral y maxilofacial se ocupa del amplio conjunto de lesiones traumáticas de partes blandas y estructuras óseas y dentarias del macizo craneomaxilofacial. Cada vez se prefiere hablar más de “traumatología craneomaxilofacial”, ya que es un concepto más amplio que incluye el concurso simultáneo de otros especialistas<sup>(328)</sup> debido a que los límites competenciales de la cirugía oral y maxilofacial continúan expandiéndose hacia otros territorios. En un intento más didáctico los traumatismos craneomaxilofaciales se clasificarían en:

- 1)- Traumatismos alveolo-dentarios: Existe una clasificación de los traumatismos dentales realizada por Andreasen<sup>(356)</sup> que resulta de una modificación de la clasificación propuesta por la OMS en su categorización internacional de enfermedades aplicada a la odontología y estomatología en 1978. Esta clasificación comprende las lesiones de los tejidos duros dentales y de la pulpa del diente, así como de los tejidos que rodean al diente.
- 2)- Fracturas de mandíbula: Existen varias clasificaciones topográficas como las clásicas de Frye (año 1972) o Kazangian y Converse (año 1976). Se expondrá la clasificación de la AO-ASIF (Asociación para el estudio de osteosíntesis y asociación para el estudio de la fijación interna) desarrollada a partir de estudio de Gratz et al. (año 1986) ya que es muy completa y de fácil aplicación, que permite individualizar cada caso y comparar métodos.
- 3)- Fracturas de maxilar superior: Dado el alto nivel de complejidad de este tipo de fracturas producidas por mecanismos de alta energía, en la mayor parte de las ocasiones las hace inclasificables. No obstante, describiremos la clasificación clásica de trazos fractuarios complejos según su eje de orientación:

4)- Fracturas del complejo cigomático-orbitario: Atenderemos a la clasificación de Jackson del año 1989<sup>(357)</sup>

5)- Fracturas del complejo naso-órbito-etmoidal: Son fracturas complejas difícilmente clasificables (aunque utilizaremos la clasificación de Markowitz) que pueden conllevar secuelas estéticas importantes (pirámide nasal) y funcionales (ligamentos cantales medios y paredes mediales orbitarias)<sup>(358)</sup>.

6)- Fracturas del seno frontal: En este caso de fracturas se aprecia un escalón óseo junto con crepitación con posible salida de líquido cefalorraquídeo, pudiéndose apreciar niveles hidroaéreos en el seno o neumocéfalos. La clasificación más ampliamente aceptada de este tipo de fracturas es la propuesta por Rohrich y Hollier<sup>(359)</sup>.

7)- Fracturas panfaciales y por arma de fuego: Ocasionadas por traumatismos de alta energía, son inestables, muy desplazadas, con afectación grave de tejidos blandos, que asocian otro tipo de lesiones tales como neurológicas (17,5%), oftalmológicas, vertebrales, ortopédicas, pulmonares, etc<sup>(360)</sup>.

En la TABLA LIII representa la descripción de los diferentes tipos de fractura con sus clasificaciones correspondientes.

<b>1)- Traumatismos alveolo-dentarios</b> (O.M.S. modificada por Andreasen) <sup>(356)</sup>	
Lesión de tejidos duros dentarios y de pulpa	Infracción (fractura incompleta de la corona): fisura del esmalte, sin pérdida de sustancia dentaria.
	Fractura de corona no complicada: afectación del esmalte o de dentina, sin afectación pulpar.
	Fractura de corona complicada: sí hay exposición pulpar.
	Fractura corono-radicular no complicada: afecta esmalte, dentina y cemento, pero sin afectación pulpar.
	Fractura corono-radicular complicada: igual que anterior pero con afectación pulpar.
	Fractura radicular: afecta cemento, dentina y pulpa.
Lesión de tejidos periodontales:	Concusión: lesión de estructuras de sostén dental, con reacción a la percusión pero sin movilidad anormal del diente.
	Subluxación: igual que anterior pero con aflojamiento dental anormal
	Luxación intrusiva: desplazamiento dental hacia dentro de la cavidad alveolar produciendo fractura o conminución de ésta.
	Luxación extrusiva: desplazamiento dental hacia fuera de alveolo.
	Luxación lateral: desplazamiento lateral dental.
	Avulsión completa (exarticulación): salida completa dental del alveolo.
Lesión de hueso de sostén:	Conminución alveolar: en luxación intrusiva y lateral.
	Fractura de pared alveolar.
	Fractura de proceso alveolar.
	Fractura de mandíbula o maxilar superior.
Lesiones de encía o mucosa oral:	Abrasión.
	Contusión.
	Laceración.

<b>2)- Fracturas de mandíbula</b> Gratz y cols.(1986)	
F. Número de fragmentos:	F0. Fractura incompleta.
	F1. Fractura simple.
	F2. Fractura múltiple.
	F3. Fractura conminuta.
	F4. Fractura con pérdida ósea.
L. Lugar de fractura:	L1. Precanino
	L2. Canino.
	L3. Postcanino.
	L4. Ángulo.
	L5. Supraangular.
	L6. Cóndilo.
	L7. Coronoides
	L8. Proceso alveolar.
O. Desplazamiento:	O0. Sin maloclusión.
	O1. Con maloclusión.
	O2. No oclusión (edéntulos).
S. Tejidos blandos:	S0. Cerrado.
	S1. Abierto intraoral.
	S2. Abierta extraoral.
	S3. Abierta intra y extra oral.
	S4. Pérdida de tejido blando.
A. Fracturas asociadas:	A0. No.
	A1. Fractura /avulsión dental
	A2. Fractura nasal.
	A3. Fractura cigomática.
	A4. Lefort I.
	A5. Lefort II.
	A6. Lefort III.
<b>3)- Fracturas de maxilar superior</b>	
Horizontales:	Lefort I o de Guerin o transversal de maxilar superior: la línea de fractura se localiza sobre los ápices dentarios y se extiende hasta las apófisis pterigoides.
	Lefort II o piramidal: la línea de fractura discurre por la raíz nasal, hueso lacrimal, reborde infraorbitario y por la pared del maxilar hasta la apófisis pterigoides.
	Lefort III o disyunción cráneo facial: raíz nasal, hueso lacrimal, apófisis frontal del hueso malar, pared lateral y posterior del maxilar hasta apófisis pterigoides.
Verticales:	Huet.
	Lanelongue.
Mixtas:	Richet I.
	Richet II.
<b>4)- Fracturas del complejo cigomático-orbitario</b> (Jackson, 1989) <sup>(357)</sup>	
Tipo I	Sin desplazamiento.
Tipo II	Segmentaria que afecte a la pared lateral, reborde orbitario, arco zigomático.
Tipo III	Tripódicas afectando reborde orbitario inferior, articulación frontomalar, cresta zigomático-alveolar, etc.

Tipo IV	Complejas o conminutas, ya sea con afectación o no de pared lateral de órbita.	
5)- Fracturas del complejo naso-etmoidal (Markowitz et al, 2007) <sup>(358)</sup>		
Tipo I	Segmento central único, sin compromiso del canto interno.	
Tipo II	Segmento central conminuto, sin compromiso del canto interno.	
Tipo III	Segmento central conminuto, con desinserción del canto interno.	
6)- Fracturas de seno frontal (Rohrich y Hollier, 1992) <sup>(361)</sup>		
Tipo I. Fracturas de la pared anterior	Aisladas	
	Asociadas a fractura del reborde supraorbitario	
	Asociadas a fracturas NEO	
Tipo II. Fracturas de pared anterior y posterior.	Lineales	
	Conminutas	Ambas paredes
		Asociado a fractura NEO
		Fracturas de pared posterior.
		Fracturas “ <i>through and through</i> ”
7)- Fracturas panfaciales y por arma de fuego		

Tabla LIII: Clasificación de diferentes tipos de fracturas del área odontoestomatológica, maxilofacial y otorrinolaringológica.

En cuanto a la cirugía Cirugía traumatológica con afectación o abordaje intraoral, puede decirse que existe un consenso entre las encuestas del 100% excepto en cuanto a los traumatismos alveolo-dentarios, con un 92%. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo máximo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo máximo (Tabla LIV).

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Cirugía traumatológica con afectación o abordaje intraoral:</b>				
• Traumatismos alveolo-dentarios.	0 (0%) / 0 (0%)	3 (11,53%) / 2 (7,69%)	23 (88,46%) / / 24 (92,3%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Fracturas de mandíbula.	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	26 (100%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Fracturas de maxilar superior.	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	26 (100%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Fracturas del complejo cigomático-orbitario.	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	26 (100%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Fracturas del complejo naso-órbito-etmoidal.	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	26 (100%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)

• Fracturas del seno frontal.	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	26 (100%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Fracturas panfaciales y por arma de fuego.	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	26 (100%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla LIV: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización cirugía traumatológica con afectación o abordaje intraoral.

### 3.5.17-) Cirugía oncológica con afectación o abordaje intraoral

Puesto que dentro de la cirugía oncológica es de vital importancia la afectación de los grupos ganglionares en general, y de localización cervical en el caso que nos ocupa, conviene plasmar la “clasificación de disecciones de grupos ganglionares cervicales”<sup>(322)</sup> (Tabla LV).

Nivel de grupos ganglionares cervicales	Contenido	Límites
Nivel I	grupo submental (Ia) y submandibular (Ib)	rama horizontal mandibular, vientre anterior del digástrico contralateral y vientre anterior y posterior de digástrico homolateral
Nivel II	ganglios yugulares altos (incluyendo yugulodigástricos) localizados anterior (IIa) o posteriormente (Iib) al nervio espinal	bifurcación carotídea a base craneal, lateralmente el borde posterior del esternocleidomastoideo y medialmente el borde lateral del estilohioideo
Nivel III	ganglios yugulares medios (incluyendo yugulo-omohioideos)	desde bifurcación carotídea a la unión del omohioideo con la vena yugular interna, lateralmente el borde posterior del esternocleidomastoideo y medialmente el borde lateral del esternohioideo
Nivel IV	ganglios yugulares bajos	desde omohioideo a clavícula, lateralmente el borde posterior del esternocleidomastoideo y anteriormente el borde lateral del



		esternohioideo
Nivel V	ganglios del triángulo posterior. -de cadena espinal posterior. -aquellos que siguen a la arteria cervical transversa. -supraclaviculares (2/3 laterales)	lateralmente el borde anterior del trapecio, medialmente el borde posterior del esternocleidomastoideo, e inferiormente la clavícula
Nivel VI	ganglios cervicales medios.	desde hioides a escotadura supraesternal, lateralmente limitado por el margen anterior del eje carotídeo

Tabla LV: Clasificación de disecciones de grupos ganglionares cervicales (I)<sup>(322)</sup>.

Según se practique la exéresis de unos u otros grupos ganglionares cervicales, las disecciones se pueden clasificar tal y como se representa en la TABLA LVI.

Tipo de disección	Concepto	Indicaciones
1)-Disección radical	Exéresis de grupos ganglionares de niveles I a V, con extirpación de nervio espinal, esternocleidomastoideo y vena yugular interna.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metástasis cervicales extensas.</li> <li>- Extensión extracapsular nodal que involucra al espinal o la vena yugular interna.</li> <li>- Tradicionalmente también se ha aplicado en situaciones de afectación ganglionar de la cadena espinal aún sin invasión del nervio espinal o la vena yugular interna (controvertido).</li> </ul>
2)-Disección funcional o radical modificada	Exéresis de grupos ganglionares de niveles I a V, con preservación de nervio espinal, esternocleidomastoideo y/o vena yugular interna.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad metastásica cervical evidente o probable sin infiltración o fijación a las estructuras no linfáticas relacionadas.</li> </ul>
3)-Disección selectiva	Exéresis de uno o más grupos linfáticos de riesgo para enfermedad metastásica cervical en función de la localización del tumor primario.	

3.1)-Disección supraomohioidea	Exéresis de ganglios de niveles I, II y III (si se incorpora el nivel IV se denomina “disección supraomohioidea extendida o ampliada”)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoma de suelo bucal o lengua (incluir nivel IV) en cuellos N0.</li> <li>- Carcinoma de suelo bucal o lengua en cuellos N+ en niveles I-II (incluir nivel IV).</li> <li>- Realizarla bilateral en casos de primario de suelo, cara ventral de lengua o lengua con extensión a línea media sin indicación primaria de radioterapia adyuvante. Disección contralateral en casos de N2c.</li> </ul>
3.2)-Disección lateral	Exéresis de ganglios de niveles II, III y IV.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoma orofaríngeo, hipofaríngeo y laríngeo, con disección generalmente bilateral.</li> </ul>
3.3)-Disección posterolateral		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumores cutáneos malignos y sarcomas de partes blandas localizados en porción posterior de cuero cabelludo, nuca, occipucio región cervical posterior alta. Incluir grasa subdérmica y fascia subyacente.</li> </ul>
3.4)-Disección anterior	Exéresis ganglionar de nivel VI.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primario tiroideo, hipofaríngeo, de tráquea cervical, de esófago cervical y laríngeos con extensión preglóticos. Puede ser unilateral en tumores laríngeos o hipofaríngeos unilaterales sin metástasis clínica contralateral</li> </ul>
4)-Disección cervical ampliada	Cualquiera de las citadas con incorporación de grupos ganglionares o estructuras vasculares, neurales o musculares no contempladas en las técnicas de disección precedentes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primario de pared faríngea (incluir ganglios retrofaríngeos).</li> <li>- Primario de base de lengua, amígdala, paladar blando o trigono retromolar que invaden paredes posteriores o laterales de orofaringe.</li> <li>- Cuando la disección cervical debe incorporar el hipogloso, elevador de la escápula, arteria carótida, etc.</li> </ul>

Tabla LVI: Clasificación de disecciones de grupos ganglionares cervicales (II)<sup>(322)</sup>.

En cuanto a la cirugía oncológica con afectación o abordaje intraoral, puede decirse que existe un consenso entre las encuestas del 100% como para ser considerado un POEMO de “riesgo máximo” tanto en pacientes sin AEH-C1-INH como con AEH-C1-INH. El mayor

porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo máximo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo máximo (TABLA LVII).

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Cirugía oncológica con afectación o abordaje intraoral.</b>	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	26 (100%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla LVII: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización cirugía oncológica con afectación o abordaje intraoral.

### 3.5.18-) Procedimientos que implican osteotomías maxilares o mandibulares.

La denominada “cirugía ortognática” se ocupa de la manipulación quirúrgica de los elementos que componen el esqueleto facial con fines de restauración de las proporciones anatómicas y funcionales en pacientes con anomalías esqueléticas y dentofaciales”. De una forma muy sucinta se describen las técnicas más utilizadas<sup>(362)</sup>.

- a) Mentoplastia: modifica la forma, simetría, altura o proyección del mentón. Para ello se realiza una osteotomía horizontal en la sínfisis mandibular por debajo de los agujeros mentonianos permitiéndose así movilizar en cualquier sentido el fragmento libre inferior.
- b) Osteotomía maxilar tipo Lefort I: simula el trayecto de la fractura de Lefort I (desde la tuberosidad maxilar y apófisis pterigoides hasta la apertura piriforme en forma transversa). Permite movilizar hacia delante, atrás, abajo y arriba permitiendo un cambio facial tridimensional. El retroceso maxilar es más restringido porque se topa atrás con las apófisis pterigoides. Los efectos en las partes blandas son:
  - Avance maxilar (0.5:1): proyecta, acorta y adelgaza el labio superior. En la nariz ensancha la base alar, proyecta la punta y aumenta el ángulo nasolabial.
  - Retroceso maxilar (0.5:1): el labio superior se retrae y engruesa. La nariz pierde proyección y el ángulo nasolabial aumenta a expensas del labio superior.
  - Elevación maxilar (0.2:1): el labio superior se acorta, la nariz se ensancha, proyecta y disminuye ángulo nasolabial.
  - Descenso maxilar (0.4:1): el labio superior se alarga y adelgaza. La nariz pierde proyección, reposición caudal de columela y alas, y aumenta el ANL.

- c) Osteotomía sagital de rama mandibular: separa el segmento articular (portador del cóndilo) del segmento vasculonervioso (nervios mentoniano y vasos alveolares inferiores) dividiendo la rama en forma sagital en sus dos corticales permitiendo el avance o retroceso mandibular. Los efectos en las partes blandas son:
- Avance: aumento tercio facial inferior, reduce el suco labiomentoniano, mejora definición de ángulo cérvico-mentoniano, aumenta la proyección del mentón.
  - Retroceso: disminuye prominencia del mentón y tercio facial inferior, reduce eversión del labio inferior, mejora relleno paranasal.
- d) Osteotomías segmentarias:
- a. Osteotomías alveolares: se limitan a segmentos dentales para reposicionarlos; están indicadas cuando el problema es localizado y no precisa movilización maxilar ni mandibular.
  - b. Osteotomía sagital de maxilar: sirve para expandir la arcada dentaria superior.
  - c. Osteotomía transversal de maxilar: incluye los premolares para lograr retroceder este hueso a distancias mayores que el Lefort I.
  - d. Osteotomías trisegmentarias del maxilar: expanden y retroceden a la vez.
- e) Osteotomía subcondílea vertical: actualmente en desuso, indicada sólo en el tratamiento del prognatismo, su trazo se extiende desde la escotadura sigmoidea de la mandíbula hasta un punto sobre el ángulo mandibular; y requiere de fijación intermaxilar postoperatoria.
- a. Osteotomías combinadas o bimaxilares: se realizan varias osteotomías para obtener el resultado adecuado, estando indicadas en: a) discrepancia anteroposterior o sobreavance (*overjet*) mayor a 10-15 mm; b) discrepancias combinadas tanto en sentido vertical y horizontal; y c) se requiere alterar el plano oclusal (microsomía hemifacial). La secuencia de tiempos es: a) osteotomía Lefort I; b) estabilización del maxilar en la posición deseada con férula intermedia que permite colocar el maxilar adecuadamente sin haber realizado la cirugía mandibular; y c) osteotomía sagital de rama mandibular

En cuanto a los procedimientos que implican osteotomías maxilares o mandibulares, puede decirse que existe un consenso entre las encuestas del 100%. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo máximo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo máximo (Tabla LVIII).

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Procedimientos que implican osteotomías maxilares o mandibulares:</b>				
• Mentoplastia.	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	26 (100%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Osteotomía maxilar tipo Lefort I.	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	26 (100%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Osteotomía sagital de rama mandibular.	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	26 (100%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Osteotomías segmentarias.	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	26 (100%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Osteotomía subcondílea vertical.	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	26 (100%) / 26 (100%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla LVIII: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización procedimientos que implican osteotomías maxilares o mandibulares.

### 3.5.19-) Procedimientos que implican manipulación de la articulación témporo-mandibular

La cirugía de la ATM<sup>(363)</sup> es el recurso terapéutico más complejo y con mayor riesgo potencial de complicaciones, e incluye una variedad de técnicas quirúrgicas tales como: a) plicaturas de la cápsula; b) meniscopexias; c) meniscoplastias; d) meniscectomías; e) condilotomía; f) eminectomía temporal; g) reconstrucción del menisco con materiales biológicos (colgajo fascia temporal, músculo temporal, injerto cartílago, injerto dérmico) o aloplásticos; y h) reconstrucción de la articulación con materiales biológicos o aloplásticos. La “artrocentesis témporo-mandibular”<sup>(248)</sup> se refiere a la punción de dicha articulación para drenaje de contenido patológico, lavados intraarticular o sinovial, o infiltración de anestésicos u otra sustancias medicamentosas. Cabe diferenciarla de lo que es la “artroscopia diagnóstica témporo-mandibular”<sup>(298)</sup>, donde se introduce un artroscopio en su interior permitiendo la exploración visual directa de la articulación, y de la “artroscopia terapéutica témporo-mandibular”, donde se llevan a cabo maniobras destinadas a tratar y/o reparar la patología intraarticular. Las indicaciones de la artroscopia establecidas por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y

Maxilofaciales<sup>(364)</sup> son: a) daño interno avanzado; b) hipomovilidad secundaria a adhesiones; c) sinovitis; d) daño degenerativo articular, y e) hipermovilidad que ocasione subluxaciones dolorosas.

Una de las patologías de la ATM es la “anquilosis temporomandibular”, que se define como la pérdida de movilidad mandibular debida a la presencia de tejido óseo, fibroso o cartilaginoso en las superficies articulares o estructuras periféricas de dicha articulación. La técnica quirúrgica correctora es la “ostectomía con artroplastia interposicional” consistente en la realización de una ostectomía de la zona anquilótica e interposición de un material (biológico autólogo u homólogo o aloplástico) entre la fosa glenoidea y el extremo de la rama ascendente que evite la reanquilosis. También es de interés la “reconstrucción de la ATM” con materiales biológicos (autólogos u homólogos) o aloplásticos del cóndilo mandibular y opcionalmente de la fosa glenoidea. Existen otras técnicas quirúrgicas complementarias que se pueden realizar de forma simultánea (coronoidectomía homolateral o bilateral y la distracción de la rama ascendente mandibular) o diferida (distracción de la rama ascendente mandibular y tratamiento quirúrgico ortognático de la deformidad dentofacial asociada)<sup>(298)</sup>.

La “luxación recidivante temporomandibular” es el desplazamiento del cóndilo mandibular fuera de los límites articulares de forma reiterada. Aunque existe el tratamiento conservador (fisioterapia y rehabilitación oclusal) el tratamiento quirúrgico es el que nos ocupa aquí como procedimiento quirúrgico de alto riesgo pacientes con AEH-C1-INH. Dentro de las posibilidades quirúrgicas nos encontramos: a) escleroterapia percutánea o por vía artroscópica; b) inyección de sangre autóloga en cavidad articular; c) procedimientos de anclaje (capsulorrafia, meniscopexia, cinchas entre arco cigomático y cóndilo mandibular, etc); d) procedimientos bloqueadores (menisco, injertos óseos, materiales aloplásticos, osteotomía de arco, etc); e) miotomía del pterigoideo externo; f) eminectomía; g) discectomía; h) procedimientos combinados<sup>(298)</sup>.

Por otra parte merece prestar atención al “aumento patológico de volumen condíleo” ya sea por hiperplasias u osteocondromas, que se va a manifestar clínicamente como una asimetría facial, con diversas alteraciones oclusales: mordida abierta unilateral, mordida cruzada hacia lado afecto o lado contralateral, desviación de la línea media mandibular (laterognatia) hacia lado afecto o lado contralateral, inclinación del plano oclusal y clase III dentoalveolar del lado afecto. Las hiperplasias pueden ser divididas según criterios clínico-morfológicos en<sup>(365)</sup>: a) hiperplasia condílea aislada (deformidad limitada a cabeza y cuello condíleos); b) hiperplasia hemimandibular; c) elongación hemimandibular; y d) formas mixtas. El “osteocondroma” es una hiperplasia aislada con deformidad llamativa de la cabeza condílea, sin repercusión en cuerpo y rama mandibular; mientras que la “hiperplasia hemimandibular no condílea” donde se produce un aumento de la rama ascendente y cuerpo sin deformidad condílea. El objetivo de

cualquier tratamiento es detener la progresión de la enfermedad evitando recidivas y corrigiendo la deformidad facial oclusal, dependiendo de si está en fase activa/inactiva, si se asocia a dolor en ATM o si es niño o adulto. Así cabe diferenciarse entre<sup>(365)</sup>:

- a) Tratamiento del aumento patológico de volumen condíleo durante el crecimiento:
  - Tratamiento ortodóncico – ortopédico.
  - Condilectomía alta con el fin de evitar la progresión de la deformidad dentofacial.
  - Tratamiento simultáneo o diferido ortognático de la deformidad dentofacial.
- b) Tratamiento del aumento patológico de volumen condíleo activo en el adulto.
  - Tratamiento ortodóncico – ortopédico.
  - Condilectomía (en función del grado de deformidad condílea y de si está en fase activa).
  - Tratamiento ortognático simultáneo o diferido.
  - Técnicas quirúrgicas complementarias: reconstrucción de la articulación (con materiales biológicos - autólogos u homólogos - o aloplásticos) del cóndilo mandibular y opcionalmente de la fosa glenoidea.
- c) Tratamiento del aumento patológico de volumen condíleo inactivo en el adulto.
  - Tratamiento ortodóncico – ortopédico.
  - Condilectomía (en función del grado de deformidad condílea y de si está en fase activa).
  - Tratamiento ortognático simultáneo o diferido.
  - Técnicas quirúrgicas complementarias: reconstrucción de la articulación (con materiales biológicos - autólogos u homólogos - o aloplásticos) del cóndilo mandibular y opcionalmente de la fosa glenoidea.

En cuanto a los procedimientos que impliquen manipulación de la ATM, puede decirse que existe un consenso entre las encuestas del 96,15%. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo máximo, hace que este procedimiento se clasifique como de riesgo máximo (Tabla LVIX).

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Procedimientos que impliquen manipulación de la articulación témporo-mandibular:</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artrocentesis témporo-mandibular.</li> </ul>	0 (0%) / 0 (0%)	8 (30,76%) / 1 (3,84%)	18 (69,23%) / 25 (96,1%)	0 (0%) / 0 (0%)

• Artroscopia diagnóstica témporo-mandibular.	0 (0%) / 0 (0%)	8 (30,76%) / 1 (3,84%)	18 (69,23%) / 25 (96,1%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Anquilosis temporo-mandibular.	0 (0%) / 0 (0%)	8 (30,76%) / 1 (3,84%)	18 (69,23%) / 25 (96,1%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Luxación recidivante temporo-mandibular.	0 (0%) / 0 (0%)	8 (30,76%) / 1 (3,84%)	18 (69,23%) / 25 (96,1%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla LVIX: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la realización procedimientos que implican manipulación de la articulación temporo-mandibular.

### 3.5.20-) Extirpación de quistes de retención mucosa de localización en senos maxilares y frontales

Como ya se ha mencionado con anterioridad, los quistes de retención mucosa se pueden clasificar según su localización en<sup>(248)</sup>:

- Mucocoele superficial<sup>(311)</sup>.
- Quiste de retención mucosa de las glándulas salivares menores.
- Quiste de retención mucosa de las glándulas salivares linguales de Blandin y Nunh<sup>(314)</sup>.
- Quiste de retención mucosa de la glándula sublingual (ránula)<sup>(366)</sup>.
- Quiste de retención mucosa del seno maxilar: si son sintomáticos se tratan por punción y aspiración, aunque del 6% al 23% se rompen espontáneamente sin llegar a necesita tratamiento<sup>(309)</sup>. La endoscopia nasal rígida y la endoscopia funcional son métodos conservadores.
- Quiste de retención mucosa del seno frontal: se emplean técnicas quirúrgicas con craneotomías para la extirpación del quiste y del tejido subyacente; incluso puede ser necesario el drenaje de los conductos naso-frontales<sup>(312)</sup>. Este procedimiento sería considerado más bien como de “riesgo alto o elevado”.



	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Extirpación de quistes de retención mucosos:</b>				
• Quiste de retención mucosa del seno maxilar	0 (0%) / 0 (0%)	5 (19,23%) / 1 (3,84%)	21 (80,76%) / /25(96,15%)	0 (0%) / 0 (0%)
• Quiste de retención mucosa del seno frontal.	0 (0%) / 0 (0%)	5 (19,23%) / 1 (3,84%)	21 (80,76%) / /25 (96,15%)	0 (0%) / 0 (0%)

Tabla LX: Resultados de la estratificación del riesgo quirúrgico en cuanto a la extirpación de quistes de retención mucosos de localización en senos maxilares y frontales.

En cuanto a la realización de procedimientos de extirpación de quistes de los senos maxilares y frontales, existe una mayor frecuencia de clasificación en riesgo máximo tanto en pacientes sin AEH-C1-INH como en pacientes con AEH-C1-INH. El mayor porcentaje en una de las categorías de riesgo, la de riesgo máximo, hace que estos procedimientos se clasifiquen como de riesgo máximo (Tabla LX).

#### 4-) Elaboración de un algoritmo de profilaxis a corto plazo en base al riesgo quirúrgico de desencadenamiento de ataques de angioedema de localización faringo-laríngea según el tipo de Procedimiento Odontoestomatológico, Maxilofacial y Otorrinolaringológico realizado

Se ha tenido en cuenta los resultados de la encuesta realizada. Si atendiésemos a una estructuración más o menos validada sobre los diferentes POEMOs, no encontraríamos ninguna que estratificara el riesgo quirúrgico real en cualquier paciente en general y en los pacientes con AEH-C1-INH en particular, y tendríamos que guiarnos de clasificaciones puramente anatómicas como la Clasificación internacional de los procedimientos (quirúrgicos y diagnósticos): Actualización de la ICD-9-CM FY02 (año 2002) del CDC, en su apartado “operaciones sobre la nariz, boca y faringe (21-29)”<sup>(367)</sup>. A continuación, se propone la siguiente clasificación según el riesgo quirúrgico de los diferentes POEMOs según el resultado de la encuesta:

- **Riesgo bajo;** Infiltración de anestesia local; toma de impresiones, obturaciones, pulpectomías; apertura de pulpa; instrumentación de conductos radiculares; limpieza de boca; tallados coronales selectivos; tallados para la colocación de prótesis o coronas; colocación de prótesis o coronas; segundas fases y fases protésicas en la colocación de

implantes (siempre que no impliquen procedimientos indicados en los apartados posteriores); colocación de dispositivos ortodóncicos a nivel dentario y sellados dentarios.

- **Riesgo intermedio;** Infiltración de anestesia troncular a nivel nervio alveolar inferior o bucal; exodoncia simple (con mayor riesgo la de molares que incisivos); procedimientos que implican levantamiento de colgajo mucoperióstico (siempre que no impliquen procedimientos indicados en los apartados posteriores); procedimientos en los que existe ostectomía u odontosección; endodoncia; cirugía periodontal sin elevación de colgajo; extirpación de épulis, granulomas o quistes de retención mucosa de glándulas salivares.
- **Riesgo alto:** Procedimientos que implican intubación oro o nasotraqueal; exodoncia de dientes incluidos; extirpación de Torus; apicectomías; drenaje de abscesos de origen odontogénico; cirugía periodontal con elevación de colgajo; extirpación de tumores y quistes de origen odontogénico o fisural; cirugía preprotésica con manipulación ósea; colocación y toma de injertos óseos a nivel intraoral; primera fase quirúrgica de colocación implantes osteointegrados; segunda fase en cirugía implantológica que implica elevación de colgajo mucoperióstico; técnicas de elevación de seno maxilar; abordajes de Cadwell-luc; extirpación de litiasis a través de abordajes en el suelo de la boca; cirugía traumatológica con afectación o abordaje intraoral; cirugía oncológica con afectación o abordaje intraoral; y procedimientos que implican osteotomías maxilares o mandibulares; procedimientos sobre la articulación témporo-mandibular y extirpación de quistes de retención mucosa en senos maxilares y frontales.

En base a la revisión bibliográfica y a la revisión de los diferentes POEMOs y su estratificación del riesgo quirúrgico de desencadenamiento de AE faringo-laríngeo se ha realizado un algoritmo profiláctico-terapéutico teniendo en cuenta los diferentes tipos de fármacos<sup>(98)</sup> (Figura 20).

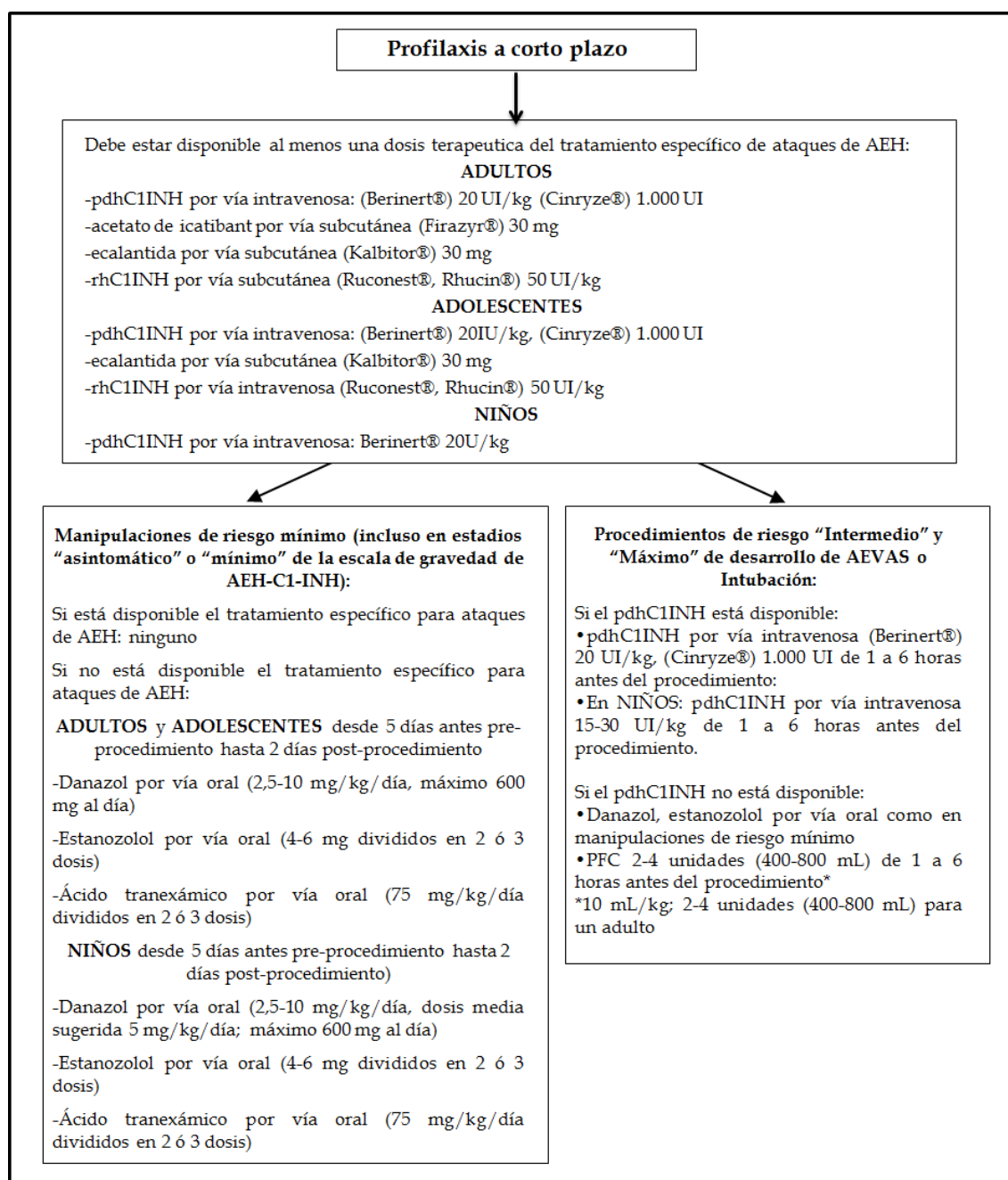


Figura 20: Algoritmo propuesto para la PCP en pacientes con AEH-C1-INH de acuerdo a la experiencia del Hospital Universitario La Paz (Madrid) y del Hospital General Universitario Nuestra Señora del Prado (Talavera de la Reina)<sup>(98)(98)</sup>.

## (V) Discusi6n





## **1-) Análisis de la eficacia y seguridad de la premedicación con andrógenos atenuados y/o concentrado plasmático de C1 Inhibidor en Procedimientos Odontoestomatológicos, Maxilofaciales y Otorrinolaringológicos**

### **1.1-) Metodología utilizada en el estudio**

En relación a los criterios de inclusión y exclusión el objetivo del presente estudio fue que la muestra fuera lo más homogénea posible y con un número adecuado que permitiera realizar el análisis estadístico y extraer conclusiones.

De este modo se incluyeron exclusivamente pacientes con angioedema hereditario por déficit del inhibidor de la C1 Esterasa (AEH-C1-INH) (tanto el tipo I como el tipo II) y se excluyeron otros tipos de Angioedema mediado por Bradicininina (AE-BK), con el fin de acotar el estudio a un subtipo en concreto de angioedema hereditario, del que existía un tamaño muestral suficiente.

Por otro lado cualquier procedimiento médico invasivo o quirúrgico puede teóricamente desencadenar episodios de angioedema (AE) en pacientes con AEH-C1-INH y el riesgo de desarrollo de angioedema puede ser diferente, siendo por ello necesario realizar un estudio por separado del riesgo de AE por cada aparato o sistema implicado, o incluso por cada tipo de procedimiento. Por lo tanto este estudio se ha limitado a aquellos procedimientos que afectan al área cérvico-facial, considerando las diferentes especialidades de profesionales de la salud implicados en este tipo de procedimientos como son odontólogos, estomatólogos, cirujanos orales y maxilofaciales, y otorrinolaringólogos. Aunque varios estudios publicados hasta la fecha se han limitado a procedimientos dentales (u odontológicos), en este estudio se ha ampliado el término a “procedimientos odontoestomatológicos, maxilofaciales y otorrinolaringológicos” (POEMOs), lo que constituye una fortaleza de este trabajo.

En cuanto a la edad de los pacientes incluidos en el estudio hay que tener en cuenta que el estudio se ha realizado en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario La Paz de Madrid. Este servicio actúa como centro de referencia en el AE-BK, con lo que recibe pacientes de otros hospitales de la Comunidad de Madrid y de otras Comunidades Autónomas de España. El Servicio de Alergia está organizado en dos secciones diferenciadas por la edad de los pacientes atendidos. En este sentido la atención a pacientes con AEH-C1-INH se divide en dos partes diferenciadas por la edad de los pacientes: alergia infantil (hasta los 14 años de edad) y alergia “de adultos” (a partir de los 14 años de edad,  $\geq 14$  años). Este ha sido el principal motivo para que estableciéramos el punto de corte en pacientes de edad igual o mayor a 14 años como uno de los criterios de inclusión.

Haciendo hincapié en este límite de edad, que obedecería a un criterio organizativo más que a un criterio de evolución de la dentición, merece que nos detengamos en este aspecto. La dentición humana muestra dos juegos de dientes llamados dentición temporal o decidua y dentición permanente. Es en el período de la dentición mixta (aquel existente entre dentición temporal completa y dentición permanente) donde se produce<sup>(368)</sup>:

- a) la sustitución de dientes temporales por permanentes
- b) la aparición de dientes adicionales (molares), que se sitúan distales del segundo molar decidual, pasándose de una dentición de 20 dientes a otra de 32, con el incremento en la capacidad masticatoria del individuo.

La determinación de la cronología de erupción o emergencia no es una tarea tan sencilla como puede parecer a primera vista. Considerando datos de una muestra de población de la Comunidad de Madrid, el incisivo central mandibular derecho es el primer diente permanente en hacer emergencia a los 7,02 años de edad, siendo el segundo molar maxilar derecho el último en erupcionar a los 12,59 años<sup>(369)</sup>.

En parte, el límite de edad de este estudio se ajusta a un período donde la dentición definitiva ya se ha instaurado, aunque no es raro que aparezcan erupciones de molares del juicio con posterioridad a los 14 años de edad.

Por otro lado, esta división en principio arbitraria y organizativa, podría ser útil para la elaboración de resultados y su interpretación, ya que en el AEH-C1-INH la gravedad del fenotipo clínico aumenta a partir de la pubertad y podría haber un porcentaje más bajo de episodios de AE tras la realización de POEMOs en pacientes menores de 14 años. Por lo tanto, también se acota la muestra con este criterio de inclusión-exclusión.

En relación a los criterios de inclusión y exclusión referentes a la realización de Profilaxis a Largo Plazo (PLP), la decisión de permitir incluir los POEMOs realizados mientras el paciente estaba en PLP con andrógenos atenuados (AAs) y excluir aquellos procedimientos realizados mientras el paciente realizaba PLP con otros fármacos [como por ejemplo, los antifibrinolíticos o el concentrado plasmático Inhibidor de la C1 Esterasa humano (pdhC1INH)] persigue también acotar el estudio y no dispersar los resultados, ya que no había tamaño muestral suficiente de procedimientos realizados con dichos tratamientos como PLP.

Finalmente, se decidió incluir la PLP como una variable más del estudio. Aunque se presupone que la PLP puede tener un papel adyuvante en la prevención de desarrollo de AE en procedimientos de riesgo, su efecto no se ha analizado en otros estudios previos y por lo tanto constituye otra fortaleza del estudio haberlo incluido en el análisis de resultados.

Aunque se conoce que la toma de fármacos antihipertensivos del grupo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) están contraindicados en el AEH-C1-INH, nos pareció adecuado el incluir la toma de iECA como criterio de exclusión para

descartar cualquier situación que pudiera precipitar ataques de AE que no fueran debidos al POEMO, pensando más en una situación de despiste a pesar de la contraindicación de su toma y estar el paciente advertido por escrito de su prohibición como tratamiento. Con posterioridad se ha descubierto el papel que juegan otros fármacos que actúan sobre las enzimas metabolizantes de bradicinina (BK), como por ejemplo los antidiabéticos orales inhibidores de la DiPeptidil Peptidasa IV (DPP-IV), pero analizados de forma retrospectiva todos los datos, ningún paciente estaba bajo tratamiento con ellos.

## **1.2-) Clasificación de la gravedad o grado de actividad de la enfermedad**

Otra fortaleza del estudio radica en que es el primer estudio que analiza los eventos de AE post-POEMO en relación con la gravedad del AEH-C1-INH.

En la actualidad, no existe una clasificación consensuada ni validada en cuanto al grado de actividad o gravedad, tanto de los ataques como de la enfermedad AEH-C1-INH, habiéndose utilizado varias<sup>(41,59)</sup>.

En primer lugar se comentarán las escalas utilizadas para medir la gravedad de los ataques de angioedema y en segundo lugar las escalas globales de gravedad del AEH-C1-INH, ya que algunas de ellas incluyen la gravedad de los ataques de AE como uno de los criterios para calcular la gravedad del AEH-C1-INH.

Parte de los métodos utilizados para evaluar la gravedad de los ataques agudos de AE han sido revisados por T Caballero<sup>(370)</sup>.

En un documento de revisión del AEH-C1-INH se propuso que la evaluación de la gravedad de los ataques de angioedema se realizara utilizando los siguientes términos: ataque leve (malestar apreciable, sin interferencia en las actividades de la vida diaria), ataque moderado (malestar suficiente para reducir o afectar a las actividades de la vida diaria), ataque grave (incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria)<sup>(41)</sup>.

Diferentes estudios de carga de enfermedad<sup>(371-373)</sup> han utilizado dicha clasificación de la gravedad de los ataques a la hora de evaluar la afectación del desempeño de las actividades de la vida diaria.

En el estudio de carga de enfermedad llevado a cabo por Caballero et al<sup>(372)</sup> se establecen tres criterios más para evaluar la gravedad del ataque de AE: la intensidad de la inflamación o hinchazón, la intensidad del dolor de los ataques de AE y la limitación en las actividades de la vida diaria con una escala de 1 al 11.

La gravedad de los ataques de AE dentro del registro de pacientes con icatibant (IOS, Icatibant Outcome Survey) se clasificó inicialmente en leves (interferencia leve con las actividades diarias), moderado (interferencia moderada con las actividades diarias, sin



requerimiento de otras contramedidas), grave (interferencia grave con las actividades de la vida diaria y con/sin necesidad de otras contramedidas) o muy grave (interferencia muy grave con las actividades diarias y necesidad de contramedidas)<sup>(374)</sup>.

En el trabajo de Bonner et al, para la validación de un cuestionario específico de los ataques de AE dentro del proyecto IOS<sup>(375)</sup>, son los propios pacientes los que definen la gravedad del ataque según su localización (abdominal, cutáneo-periférico o laríngeo), impacto en la vida diaria y necesidad de búsqueda de asistencia médica. Así todos los ataques laríngeos fueron definidos como graves.

Otro punto importante lo constituye la puntuación subjetiva del paciente mediante la utilización de escalas analógicas visuales a la hora de evaluar la gravedad. Durante los ensayos clínicos realizados con rhC1INH<sup>(376)</sup> (Ruconest®, Pharming Group NV, Leiden, Países Bajos; SOBI, Estocolmo, Suecia) se utilizaron cuatro escalas analógicas visuales para localizaciones diferentes (abdominal, orofacial-faringolaríngea, cutánea-periférica y urogenital), teniendo en cuenta la inflamación, dolor y sensación de enfermedad, entre otras específicas para cada localización. Durante la realización de esta tesis doctoral, no se utilizaron escalas analógicas visuales, en parte debido a que era retrospectivo, con las limitaciones que ello implica.

En varios ensayos clínicos se ha utilizado una escala visual analógica (EVA) para evaluar la gravedad del ataque de AE<sup>(183,208)</sup>. En unos casos se utilizó para evaluar la gravedad global del ataque por parte del paciente (medidas de resultados percibidos por el paciente) o del médico o para medir la intensidad o gravedad de un síntoma del ataque de AE. Así, la gravedad general del ataque de AE en una localización específica fue medida por una EVA en dos ensayos clínicos con C1 inhibidor recombinante humano (rhC1INH)<sup>(183)</sup>. En esta escala 0 indicaba no síntomas y 100 síntomas extremadamente incapacitantes. Por otro lado, varios ensayos clínicos con acetato de icatibant para el tratamiento de ataques agudos de AE (FAST-1, FAST-2, FAST-3) utilizaron EVAs para evaluar 3 síntomas claves del ataque de AE: el edema cutáneo, el dolor cutáneo y el dolor abdominal<sup>(110,208)</sup>.

Finalmente, como un significativo número de ataques de AE afectan a varias localizaciones de forma simultánea o secuencial, se han elaborado otras escalas que lo tienen en cuenta y se denominan escalas compuestas.

Una de estas escalas compuestas se desarrolló y validó de forma prospectiva dentro del ensayo clínico EDEMA3® sobre la eficacia de ecalantida para el tratamiento de ataques agudos de AE (Dyax Corp, Boston, Massachusetts, EE.UU.)<sup>(377)</sup> y se ha utilizado en los ensayos clínicos EDEMA3® y EDEMA4®<sup>(199,378)</sup>. Esta escala se denominó “medida de la gravedad de ataques de AEH” o “Mean Symptom Complex Severity Score” (MSCSS)<sup>(377)</sup> y su objetivo es evaluar la gravedad global de los síntomas en un momento dado. A mayor puntuación final en el MSCS, mayor gravedad de síntomas. En su cálculo se tienen en cuenta dos partes:

- Localización del ataque (complejo de síntomas): área interior de cabeza y cuello, área gastrointestinal, genitales/glúteos, área externa de la cabeza y el cuello y área cutánea.
- Gravedad de la afectación en cada localización: normal (0), leve (1), moderada (2) y grave (3)

La puntuación final es la media aritmética de las evaluaciones de gravedad para cada localización.

Durante la realización de esta tesis doctoral, no se utilizó dicho concepto para cada ataque sufrido por el paciente, en parte debido a que era retrospectivo, con las limitaciones que ello implica.

En esta tesis doctoral se han utilizado los criterios de evaluación de gravedad del ataque agudo de angioedema propuestos por Agostoni et al<sup>(41)</sup> tanto para clasificar la gravedad del AEH-C1-INH en el año anterior al procedimiento en cada paciente, como para valorar la gravedad de los ataques de AE post POEMO.

En la valoración de la gravedad del AEH-C1-INH se han utilizado diferentes conceptos, tales como la edad de inicio de los ataques de AE, el número de ataques de AE en un período determinado de tiempo, la gravedad de los ataques de AE, la localización de los ataques de AE, la realización de PLP y el tipo de tratamiento utilizado como PLP.

Parece claro que un número mayor de ataques de AE se correlaciona con un criterio de mayor gravedad, habiéndose identificado que una edad de inicio de síntomas más temprana se relaciona con una mayor frecuencia de ataques o mayor gravedad<sup>(103,372,379)</sup>.

A continuación se analizarán las diferentes escalas de gravedad del AEH-C1-INH.

Cumming et al<sup>(59)</sup> realizaron un primer intento de clasificación de fenotipo de expresión clínica para relacionarlo con las diferentes mutaciones genéticas y estudiar una posible correlación fenotipo-genotipo. En este estudio la definición de fenotipo grave, moderado o leve hacía referencia a la localización del ataque como laríngeo (grave), digestivo (moderado) o cutáneo (leve) respectivamente. Por otro lado, la frecuencia de ataques de AE dentro de cada gravedad se clasificaba en alta, media y baja, no especificándose el número de ellos para ser asignado a cada una de las categorías. De la combinación de ambos (localización y frecuencia de ataques de AE) se otorgaba una puntuación con un rango comprendido entre 1 y 9 (leve 1-3, moderado 4-6, grave 7-9). De forma arbitraria se otorgó una puntuación 0 a los familiares no afectados, 0,5 a los pacientes que presentaban déficit de C1-inhibidor sin síntomas y 10 a los que habían presentado un desenlace fatal (Tabla LXI). Como inconvenientes de esta escala de gravedad del AEH-C1-INH se echa en falta el grado de afectación funcional, el tipo de tratamiento que recibía el paciente, así como el mencionado sobre la no descripción de los criterios de frecuencia utilizados (número de ataques). Durante la realización de esta tesis

doctoral no se utilizó dicha clasificación por estos motivos y su uso exclusivo en esta publicación.

Fenotipo	Frecuencia	Puntuación
Fatal		10
Grave	Alta	9
	Media	8
	Baja	7
Moderado	Alta	6
	Media	5
	Baja	4
Leve	Alta	3
	Media	2
	Baja	1
Déficit de C1INH	No síntomas	0,5
No déficit de C1INH	No afecto	0

Tabla LXI: Fenotipo clínico de pacientes con AEH-C1-INH<sup>(59)</sup>.

A lo largo de la historia, la escala de gravedad del AEH-C1-INH más utilizada, aunque no validada, es la publicada por Agostoni et al<sup>(41)</sup>, siendo la utilizada en la realización de esta tesis doctoral.

Dicha clasificación de la enfermedad fue elaborada por expertos en AEH-C1-INH a raíz de una beca de la Comisión Europea para el Proyecto “Novedades en la Predicción, Prevención y Tratamiento de los Ataques de Pacientes con Angioedema Hereditario (PREHAEAT)” y se refiere a un período determinado de tiempo, al último año. Como ya se ha descrito previamente en esta escala se define la gravedad del ataque de AE, que se se clasifica según la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria (TABLA V).

En esta escala de gravedad de la enfermedad se tiene en cuenta la frecuencia, gravedad y duración del ataque de AE, así como la necesidad y tipo de tratamiento del ataque, así como la realización de profilaxis a largo plazo y el tiempo en que se realiza la PLP.

Algunas de las limitaciones de esta clasificación son: a) falta de consideración del fármaco utilizado como PLP (por ejemplo, antifibrinolíticos, AA o pdhC1INH); b) falta de la posología de los fármacos utilizados como PLP (por ejemplo, estanozolol 2 mg cada 8 horas o 2 mg cada 24 horas) proporcionando idéntica puntuación que el requerimiento de IOT o traqueotomía; c) complicada para su utilización en la clínica (mayor tiempo para completar

todos los cálculos numéricos) y d) carácter retrospectivo en la obtención de datos sobre ataques previos (siendo casi necesario la utilización de un diario de síntomas por parte del paciente). Esta clasificación es la que se ha utilizado al final, en lugar de todas las descritas, ya que fue la que se comenzó a utilizar cuando se comenzaron a recoger los primeros datos en el año 2005.

Una propuesta más reciente de puntuación de la gravedad clínica del AEH-C1-INH<sup>(380)</sup> se basa en la edad de inicio de la sintomatología, la localización de los ataques de AE y la realización de PLP (Tabla LXII). En esta escala se atribuye mayor gravedad a los ataques laríngeos y abdominales, que a los cutáneos. Aabom et al<sup>(381)</sup> han utilizado esta clasificación en un trabajo sobre calidad de vida del grupo danés.

Las limitaciones de la clasificación propuesta por Bygum et al<sup>(380)</sup> son: a) no se especifica a qué se refiere el término “otras manifestaciones clínicas”; b) no se tiene en cuenta la frecuencia de ataques; c) no se tiene en cuenta el impacto de los ataques en la funcionalidad; d) no incluye el tipo de tratamiento realizado durante los ataques. No obstante, presenta una puntuación acumulada de gravedad de la enfermedad AEH-C1-INH más que una escala de actividad de la misma en un momento dado.

Durante la realización de esta tesis doctoral, no se utilizó dicha clasificación ya que su desarrollo y publicación fueron posteriores en el tiempo.

	Puntuación
Edad de inicio de 0 a 5 años	3
Edad de inicio de 6 a 10 años	2
Edad de inicio de 11 a 20 años	1
Edad de inicio mayor de 20 años	0
Algún episodio de edema cutáneo	1
Algún episodio de edema abdominal doloroso	2
Algún episodio de edema laríngeo	2
Otras manifestaciones clínicas	1
Realización de PLP alguna vez	1

Tabla LXII: Puntuación de gravedad clínica del AEH-C1-INH<sup>(380)</sup>.

Weller et al<sup>(382)</sup> en el estudio sobre desarrollo y validación del cuestionario de calidad de vida del angioedema (AE-QoL) utilizan el concepto de actividad de la enfermedad autoreferida por los pacientes, clasificándolo en: ninguna afectación, leve, moderada, grave y muy grave (aunque sin especificar los criterios en cada una ellas).

Prior et al<sup>(383)</sup>, en el desarrollo del cuestionario de calidad de vida específico para pacientes con AEH-C1-INH (HAE-QoL) necesitaban realizar una clasificación de los pacientes en base a la gravedad de su enfermedad. Partiendo de la base de que no existía una clasificación validada y las que había no eran adecuadas para el estudio por sus limitaciones, crean una nueva escala que tiene en cuenta la experiencia profesional de alergólogos expertos en el manejo del AEH-C1-INH. Esta escala se diferencia de la propuesta por Agostoni et al<sup>(41)</sup> en que el período de evaluación o llamada es de 6 meses en lugar de un año. Los criterios utilizados para evaluar la gravedad del AEH-C1-INH son la presencia y número de ataques de angioedema y la necesidad o no de realizar PLP, así como el tipo de PLP. Esta clasificación tampoco ha sido validada. No se ha utilizado esta escala por su desarrollo posterior a la realización de este trabajo.

En resumen, existen publicadas diferentes clasificaciones de gravedad de los ataques de angioedema del AEH-C1-INH, pero ninguna de ellas está validada. También existen diferentes escalas de gravedad del AEH-C1-INH, pero ninguna está validada. En este estudio se decidió utilizar la escala de gravedad del AEH-C1-INH publicada por Agostoni en el año 2004<sup>(41)</sup> por su mayor difusión a pesar de no estar validada.

En este estudio se objetivó inicialmente una asociación entre los estadios clínicos con menor puntuación o más leves y desarrollo de AE faringo-laríngeo post-POEMO, aunque finalmente se puso en relieve el factor de confusión del alto peso que tiene la PLP con AA en el cálculo del estadio de gravedad de la enfermedad en el método escogido<sup>(41)</sup> para la clasificación de gravedad del AEH-C1-INH. En este estudio los AA tendrían realmente un efecto protector del desarrollo de AE post POEMO y en el estadio moderado y grave los pacientes estarían tomando los AA con su consecuente efecto preventivo, mientras que en los estadios asintomático y leve no tomarían AA y no estarían protegidos frente al desarrollo de AE.

### **1.3-) Análisis de la eficacia de la profilaxis a corto plazo con andrógenos atenuados y/o concentrado plasmático de C1 Inhibidor humano**

Como se ha detallado en la introducción el término “Profilaxis a Corto Plazo” (PCP) en AEH-C1-INH hace referencia al tratamiento específico de la enfermedad administrado antes de la realización de procedimientos médicos invasivos o quirúrgicos con la finalidad de evitar el desencadenamiento de ataques de AE. Los procedimientos que entrañan un riesgo especial de AEVAS son aquellos que se realizan en el área cervicofacial [por ejemplo, POEMOs, panendoscopia oral, broncoscopia, intubación orotraqueal (IOT) o nasotraqueal,...]<sup>(65,70,384)</sup>. Aunque todos los pacientes deben disponer de al menos dos dosis de medicación específica para

tratamiento de ataques agudos de AE mientras se realiza un POEMO, independientemente de si se realiza o no PCP, algunos documentos de consenso y guías clínicas aconsejan que si se dispone de tratamiento específico eficaz para ataques agudos de AEH-C1-INH se puede no realizar PCP en aquellos POEMOs de riesgo quirúrgico mínimo<sup>(70)</sup>. Es aconsejable evitar la IOT evitando en la medida de lo posible las técnicas anestésicas generales, y si no es posible, utilizando un tubo más estrecho<sup>(65,70)</sup>.

Varias series y casos clínicos han descrito la ocurrencia de episodios de AE tras POEMO<sup>(46,385,386)</sup>. La serie de Börk et al<sup>(387)</sup> es la que incluye más pacientes, aunque como la nuestra, se trata de un estudio observacional y no aleatorizado, algo que se repite en todas las series. Existe por lo tanto una carencia de estudios aleatorizados, simple o doble ciego, controlados con placebo. La única serie, dentro de un ensayo clínico abierto, es la de Grant et al<sup>(388)</sup>, que será analizada más adelante.

Aunque no existen estudios controlados sobre la eficacia de la utilización o no de PCP, los datos provenientes de estudios observacionales indican que el riesgo de AE periquirúrgico (excluyendo manipulaciones odontológicas) sin PCP es del 6 al 40%<sup>(389)</sup>, mientras que en procedimientos odontológicos sin PCP es del 5 al 37%<sup>(69,387,390)</sup>.

Farkas et al<sup>(390)</sup> describieron que hasta un 40% de pacientes sometidos a alguna intervención quirúrgica (excluidos procedimientos odontoestomatológicos) sin PCP, habían presentado algún episodio de AE post-procedimiento. Aunque no existen estudios controlados, se han llegado a utilizar phC1INH, AA (estanazolol o danazol), ácido tranexámico o Plasma Fresco Congelado tratado con Solvente-Detergente (PFC-SD) como PCP<sup>(41,65,70,384)</sup>.

Los estudios observacionales indican que la utilización de PCP con pdhC1INH, AA o ácido tranexámico reduce el número de episodios de AE postprocedimiento<sup>(69,387,390)</sup>, siendo el pdhC1INH más efectivo que los AA, y estos más efectivos, a su vez, que el ácido tranexámico<sup>(390)</sup>. Existe un estudio abierto sobre la utilización de nfC1INH (Cinryze®) como PCP<sup>(388)</sup>.

No obstante, el riesgo de desarrollo de AE post-POEMO no se evita por completo con la PCP<sup>(387,390)</sup>, recomendándose tener disponible otra dosis de fármaco específico del tratamiento del ataque de AEH-C1-INH<sup>(65)</sup>.

Existen pocos datos publicados con respecto a la necesidad o no de PCP antes de procedimientos potencialmente desencadenantes de ataques en el AEH-nC1-INH<sup>(391),(65)</sup>.

Börk et al<sup>(387)</sup>, realizaron un estudio en 171 pacientes diagnosticados de AEH-C1-INH. La prevalencia de AE facial y/o laríngeo fue del 21,5% (124/577) de las exodoncias realizadas sin pdhC1INH, mientras que ocurrió en el 12,5% (16/128) de las exodoncias realizadas con pdhC1INH como PCP preprocedimiento<sup>(387)</sup>.

Grant et al<sup>(388)</sup>, demostraron que la PCP con nfC1INH (Cinryze<sup>®</sup>) redujo un 41,9-44,1% la frecuencia de aparición de ataques de AE. El estudio de Grant et al<sup>(388)</sup>, no se circunscribe sólo a POEMOs, sino que abarca a varios aparatos o sistemas, tal y como sigue:

- Genitourinario: trasplante de riñón, levantamiento de vejiga, cistoscopia, histeroscopia, dilatación uretral, y uretropexia transvaginal.
- Gastrointestinal: colonoscopia, colecistectomía laparoscópica, hemorroidectomía, esofagogastroduodenoscopia, herniorrafia ventral, abdominal herniorrafia abdominal, y endoscopia de tracto gastrointestinal superior.
- Otolaringología: adenoidectomía y tiroidectomía.
- Dental: exodoncias (incluida la de molares del “juicio”), colocación de implantes osteointegrados, instrumentación de canales radiculares, reemplazo de coronas, cirugía ósea, limpieza de rutina, y otros no especificados.
- Cardíaco: cirugía de bypass aortocoronario, reparación de válvula mitral y cateterismo cardíaco.
- Cirugía ortopédica y traumatología: reparación de fractura de pie, artroscopia de rodilla, cirugía de rodilla reconstructiva y cirugía de espalda.
- Obstetricia: cesárea.

Cabe destacar que algunos procedimientos se realizaron de forma conjunta aprovechando que el paciente estaba recibiendo PCP. Así, un paciente recibió 1.000 UI de nfC1INH el día anterior a la realización de un POEMO, realizándose una colonoscopia durante el mismo día sin recibir otra dosis adicional<sup>(388)</sup>.

Grant et al analizan un total de 91 procedimientos en 41 pacientes con AEH-C1-INH, recibiendo nfC1INH<sup>(388)</sup>. En la mayoría de procedimientos (51/91; 56%) se realizó un POEMO, mientras que en 40/91 (44% restante) fueron desde cirugías complicadas (como cirugía cardíaca) hasta procedimientos médicos (como endoscopia gastrointestinal). El 44% (40/91) de los procedimientos fueron realizados en niños, siendo el 90% de éstos (36/40) debidos a POEMOs (entre los que se encuentran: exodoncia de molares del juicio, colocación de abrazaderas y expansores dentales en dispositivos ortodónticos, y otros no especificados). En adultos, la mayoría de procedimientos (71%; 36/51) fueron médicos o quirúrgicos. Los efectos adversos referidos dentro de los 7 días posteriores a la administración de nfC1INH preprocedimiento fueron; estreñimiento y dolor abdominal de intensidad mínima. De acuerdo a las Guías de Consenso, para procedimientos de riesgo mayor o que implicasen IOT, se administró nfC1INH de 1 a 6 horas antes de la cirugía, con lo que se corresponde más con nuestras recomendaciones que con el período de 24 horas que aparece en la ficha técnica de



Cinryze<sup>®(70)</sup>. La administración de nfC1INH (Cinryze<sup>®</sup>) se ha mostrado eficaz y seguro en el tratamiento de 265 ataques de 4 estudios (84 de ellos, de localización laríngea)<sup>(392)</sup>.

En nuestra serie, se ha encontrado una asociación significativa entre el uso de AA y/o pdhC1INH y la ausencia de desarrollo de AEVAS. Tradicionalmente, la prevención del desencadenamiento de AEVAS tras POEMO se ha realizado con PCP con AAs<sup>(385,393-395)</sup>, antifibrinolíticos<sup>(148,396)</sup> y pdhC1INH<sup>(45,386)</sup>. Una disminución en el riesgo de AE laríngeo post-POEMO ya había sido comunicada si se lleva a cabo un tratamiento profiláctico a corto plazo, con AA<sup>(385)</sup>, ácido tranexámico<sup>(393,394)</sup> y pdhC1INH<sup>(395,396)</sup>. En nuestra serie no se incluyeron casos que hubieran recibido PCP con ácido tranexámico, ya que su uso era anecdótico<sup>(69)</sup>. Incluso se ha publicado un caso aislado de PCP de cirugía maxilofacial con DX-88 con buen resultado<sup>(397)</sup>. El DX-88, también conocido como ecalantida no ha sido aprobado por la EMA, por lo que no está comercializado en España y no tenemos ningún caso en el que se haya utilizado como PCP.

En la mayoría de los procedimientos nuestros pacientes (44 procedimientos; 66,7%) estaban con AA como tratamiento de mantenimiento, fundamentalmente estanozolol a dosis bajas. Una disminución en el riesgo de angioedema laríngeo post-procedimiento odontoestomatológico ha sido comunicada si se lleva a cabo un tratamiento profiláctico a corto plazo con AA<sup>(385)</sup>. antes y 3 días después<sup>(45,111,154,161,385,398)</sup>, aunque en algunos casos se ha producido un ataque de AE. En nuestra serie, sólo en dos casos (2,8%) se utilizó la combinación de estanozolol (2 mg/8 horas) y danazol (200 mg/8 horas). Cabe destacar que 22 casos (33,3%) no estaban tomando Se han conseguido buenos resultados con danazol 200 mg/8 horas o estanozolol 2 mg/8 horas, 6 días AA como profilaxis preprocedimiento (TABLA XVI). Ningún caso de angioedema se encontró en los pacientes con toma de AA (con diferentes dosis al día, generalmente muy inferiores a las recomendadas en los documentos de consenso como PCP)<sup>(70,399)</sup>.

Si no hay tiempo suficiente para usar AAs se utiliza pdhC1INH intravenoso (IV) (500-1.500 UI según el peso del paciente)<sup>(399)</sup> 30 a 60 minutos antes<sup>(396,400)</sup>. En la ficha técnica de Berinert<sup>®</sup> se indicaba que la posología es 1.000 UI en todos los casos de PCP, independientemente del peso del paciente y del tipo de procedimiento. En nuestro estudio<sup>(69)</sup> se utilizó de forma exclusiva 500 UI de pdhC1INH en 9 POEMOs, que no estaban tomando AA (ya sea como PLP o como PCP) y no se produjeron eventos de AE posteriores. Solamente en 9 procedimientos (13,6%) no se llegó a administrar pdhC1INH.

Existen casos donde no se realiza ningún tipo de PCP y no ocurre AEVAS posteriormente, aunque es algo impredecible.

El edema laríngeo puede producir asfixia y muerte, por lo que debe ser tratado con hospitalización para realizar una monitorización adecuada de la permeabilidad de la vía aérea.



Si la vía aérea está amenazada, el paciente debería ser intubado y/o realizarse una traqueostomía de emergencia de forma inmediata. El período de instauración puede ser variable, pero suele durar varias horas<sup>(101)</sup>, (aunque el período de instauración es lento se han descrito casos de progresión en 20 minutos<sup>(68)</sup>).

En nuestra serie los pacientes infravaloraron el riesgo de AEVAS en los POEMOs, no realizando las opciones terapéuticas prescritas y disponibles como PCP<sup>(69)</sup>. Al mismo tiempo también infravaloraron el riesgo que implica un AEVAS, no realizando tratamiento específico del episodio de AEVAS ni acudiendo a un centro de urgencias para su valoración. Esta infravaloración ocurrió a pesar de constar de forma detallada en el plan individualizado de tratamiento de cada paciente la necesidad de realizar PCP en todo procedimiento dental, de haberse explicado a los pacientes desde la primera consulta y en las consultas sucesivas y tener disponibilidad para preguntar sobre la necesidad de PCP según el tipo de procedimiento.

En todas las enfermedades es conocido el problema de la falta de adherencia al tratamiento, fundamentalmente en enfermedades crónicas. Por el momento no existen datos publicados sobre adherencia al tratamiento en el AEH-C1-INH, tanto en PLP como en PCP y en tratamiento de los ataques agudos de angioedema. Es necesario realizar un estudio sobre este aspecto de la adherencia a las diferentes modalidades de tratamiento en el AEH-C1-INH y en especial de la PCP. Nuestros datos sugieren que es necesario mejorar la comunicación con el paciente y plantear un abordaje que aumente la implicación del propio paciente en el cuidado de la enfermedad.

Aunque en nuestra serie los episodios de AE post-POEMO no tratado han sido leves, según la literatura ha habido casos muy graves, incluyendo muerte por asfixia<sup>(46,395,401,402)</sup>. Este hallazgo puede relacionarse con una menor gravedad de la enfermedad AEH-C1-INH<sup>(379)</sup> o con un mayor porcentaje de pacientes en tratamiento con AA como PLP.

Aunque en nuestra serie los episodios de AE post-POEMO no tratado han sido leves, según la literatura ha habido casos muy graves, incluyendo muerte por asfixia y que en nuestra experiencia también se ha producido algún ataque grave que precisó tratamiento en Urgencias y que no se ha incluido en esta serie porque fue anterior o posterior al período de inclusión.

Indicar que se han recogido los casos antes de la comercialización como tratamiento de ataques agudos de AE del acetato de icatibant (Firazyr®, Shire HGT, Zug, Suiza) en España y que su más fácil administración [subcutánea (SBC) en lugar de intravenosa (IV)] y autorización para autoadministración puede facilitar el tratamiento a demanda post-procedimiento, el autotratamiento por parte del paciente e incrementar la seguridad del paciente. Este hecho facilitaría la realización ambulatoria de gran cantidad de POEMOs.

La disponibilidad domiciliaria del tratamiento específico de ataque agudo de AE, así como la enseñanza en la autoadministración del mismo disminuyen el riesgo de mortalidad y

morbilidad post-POEMOs y puede facilitar la realización ambulatoria de muchos POEMOs. Indicar que se han recogido los casos antes de la comercialización como tratamiento de ataques agudos de AE del acetato de icatibant (Firazyr®, Shire HGT, Zug, Suiza) en España y que su más fácil administración (SBC en lugar de IV) y autorización para autoadministración puede facilitar el tratamiento a demanda post-procedimiento, el autotratamiento por parte del paciente e incrementar la seguridad del paciente. Este hecho facilitaría la realización ambulatoria de gran cantidad de POEMOs.

Aunque cuando se llevó a cabo el estudio sólo se disponía de pdhC1INH IV para el tratamiento de los ataques de angioedema, el hecho de su disponibilidad por el paciente permitió realizar muchos de los POEMOs de forma ambulatoria.

En este estudio no se objetivó por métodos de imagen y/o endoscópicos de visu la ocurrencia de AEVAS, por lo que se ha podido sobrediagnosticar el AEVAS al haberlo diagnosticado únicamente por la clínica referida por los pacientes de forma retrospectiva y al contrario se ha podido infradiagnosticar algún caso por un sesgo de recuerdo.

En todo procedimiento que se presuponga una manipulación de la vía aérea, ya sea diagnóstico (por ejemplo, endoscopia) u otros procedimientos médicos o quirúrgicos; manipulaciones odontológicas o las consideradas intervenciones quirúrgicas mayores (que requieren por lo general de intubación orofaríngea como consecuencia de practicar anestesia general) es aconsejable la PCP, e intentando la anestesia regional si es posible<sup>(74,399)</sup>. Ninguno de los POEMOs estudiados implicó IOT para la realización del mismo.

Los AA, que son eficaces como tratamiento profiláctico, requieren al menos 1 ó 2 días para que sean efectivos, por lo tanto no son útiles en el tratamiento agudo de los ataques y hay que administrarlos desde varios días antes para que sean eficaces como PCP<sup>(148)</sup>. Sin embargo, no existe ningún estudio que haya estudiado qué dosis y cuántos días antes o después hay que utilizar los AA como PCP.

Si no hay tiempo suficiente para usar AA se utiliza pdhC1INH intravenoso (IV) (500 a 1.500 UI según el peso del paciente) 30 a 60 minutos antes<sup>(395,396)</sup>. Los tres casos de aparición de AE faringo-laríngeo leve estaban sin ningún tratamiento de mantenimiento con AA, ni incremento de su dosis, ni se llegó a administrar pdhC1INH. Cabe destacar un caso de episodios repetidos de edema leve de paladar en los meses siguientes a la colocación de prótesis de ortodoncia, probablemente por microtraumatismos repetidos. Este paciente recibió 500 UI de pdhC1INH y toleró la colocación sin aparición de AE; como la vida media de pdhC1INH es de 46,5 y 31,75 horas (menor vida media en pacientes con AEH-C1-INH más grave)<sup>(403)</sup>, y en las series publicadas se tienen en cuenta las primeras 24-48 horas, no ha sido considerado este evento en las pruebas estadísticas.

No existen datos de eficacia relativa de pdhC1INH frente a otros tratamientos, pero si se precisa intubación o es una cirugía mayor se prefiere la administración previa de pdhC1INH<sup>(399)</sup>. El riesgo de desarrollar ataques de AE secundario a las manipulaciones odontológicas u orales no puede evitarse totalmente con la profilaxis preoperatorio<sup>(404)</sup>, por lo que siempre debe tenerse un tratamiento agudo específico de comprobada eficacia (pdhC1INH o acetato de icatibant) disponible y se debe informar al paciente sobre la posibilidad de desarrollar un edema laríngeo e instruirle de qué hacer en ese caso.

Se han publicado algunos casos de premedicación con antifibrinolíticos, ácido épsilon-amino caproico (EACA)<sup>(394)</sup> y ácido tranexámico<sup>(393,394)</sup>. La dosis utilizada de ácido tranexámico en adultos es de 1.000 mg 4 veces al día<sup>(393)</sup>, 75 mg/kg/día dividido en 2-3 veces desde 5 días antes y hasta 2 días después. Esta opción terapéutica no incluyó en nuestra serie por falta de casos, por lo que se consideró como un criterio de exclusión, aunque constituye una propuesta terapéutica alternativa.

En aquellos países donde no esté comercializado ninguno de los fármacos que se han utilizado como PCP preprocedimiento, se puede administrar PFC-SD 24 horas o inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico<sup>(150,398)</sup> aunque algunos pacientes han desarrollado AE de intensidad leve<sup>(101,150,396)</sup>. En nuestra experiencia no hemos utilizado nunca PFC-SD como PCP, por lo que no podemos aportar datos sobre eficacia y seguridad del mismo. Es cierto que no fue necesaria esta opción terapéutica debido a que en cualquier momento estaba disponible el pdhC1INH. Ningún paciente recibió PFC-SD preprocedimiento<sup>(69)</sup>.

En un futuro debería tenerse en cuenta la inclusión entre las opciones de tratamiento, de rhC1INH (C1 Inhibidor recombinante humano) (Ruconest®, Pharming Technologies BV®, Leiden, Países Bajos).

La mayoría de los pacientes se encontraban en los estadios grave (20 casos; 30,3%) y moderado (26 casos; 39,4%) de AEH-C1-INH<sup>(41)</sup>. Nuestra serie<sup>(69)</sup> es la única que clasifica la gravedad del AEH-C1-INH en comparación con otras, no existiendo datos en otras series sobre si los pacientes estaban bajo PLP. Cabe destacar que tal cálculo de puntuación para el grado de actividad de la enfermedad es difícil de realizar, no tiene en cuenta la dosis de AA utilizada en PLP (tratamiento de mantenimiento) y asigna la misma puntuación a pacientes con diferentes dosis, por lo que en un futuro debería de llegarse a un consenso entre los diferentes especialistas, teniendo en cuenta otros factores. Este Algoritmo publicado en 2004<sup>(41)</sup> no está validado actualmente, aunque se escogió porque era la única disponible en ese momento. Así, el grado de actividad de la enfermedad tendría que ver más con tomar determinados tratamientos de mantenimiento o profilácticos que con la gravedad en sí misma, con un excesivo peso del tratamiento de mantenimiento (con AA en el caso particular que nos ocupa).

En un intento de evitar la aparición del Factor de Confusión (Confounding factor) se recalcula el score final restando las puntuaciones debidas al estar con AA como tratamiento de mantenimiento a largo plazo. Así nos encontraríamos que la mayoría de los pacientes en los estadios sintomático (28 casos; 42,4%) y mínimo (20 casos; 30,3%) de AEH. Una comparativa que pone de manifiesto las diferentes puntuaciones puede verse en la TABLA XVI). Con el cálculo ajustado restando la puntuación debida a la PLP con AA, el estadio grave pasa del 30% al 8%, pasando el conjunto de estadios moderado + grave del 70% al 18%. No existe ningún estudio que valore lo que significan estos cambios.

Existiría un porcentaje alto de pacientes que no siguen las indicaciones dadas por su médico en cuanto a la PLP, que muchas veces es ocultado a sus médicos.

En el desarrollo del cuestionario específico de calidad de vida relacionada con la salud HAE-QoL para pacientes adultos con AEH-C1-INH, muchos pacientes refirieron que evitaban los POEMOs por el miedo a desarrollar angioedema local y la muerte por asfixia. En la versión final de dicho cuestionario existe una pregunta relativa a este aspecto, lo que da idea de la importancia de este estudio<sup>(405)</sup>.

La prevalencia de AEVAS tras POEMO en nuestra serie es baja (aproximadamente el 4,5%), y mucho más baja que la referida por Börk et al (21%)<sup>(387)</sup>, quizá porque ellos incluyen todos los tipos de procedimientos odontoestomatológicos, no sólo las exodoncias. Sin embargo, ninguno de nuestros pacientes desarrolló AEVAS tras la exodoncia, a pesar de haberse extraído hasta 6 piezas dentarias en un mismo acto; además, 44/66 POEMOs fueron realizados mientras estaban con AA como PLP.

¿Cuánto tiempo antes de la realización del POEMO se debe de administrar pdhC1INH como PCP? ¿de 1 a 6 horas, o de 1 a 24 horas antes?

Tanto en el estudio como en la práctica clínica diaria (con una experiencia en el Hospital Universitario La Paz de más de 30 años) se ha recomendado entre 1 y 6 horas antes de efectuarse cualquier POEMO, y nunca ha habido problemas de desarrollo de AE.

En la ficha técnica de Cinryze® aparece el período de tiempo de 24 horas previo al procedimiento como tiempo máximo, pero parece demasiado largo, ya que la vida media varía individualmente y también según el grado de actividad de la enfermedad en un mismo paciente. Los datos que aparecen en la ficha técnica de Cinryze®<sup>(406,407)</sup> provienen del diseño del ensayo clínico abierto realizado en que se permitía administrar Cinryze® hasta 24 horas antes, aunque no indican en la publicación de resultados datos sobre cuánto tiempo antes del procedimiento se administró el fármaco. Es por esto que los expertos no consideran hasta 24 horas previo al procedimiento como el tiempo más adecuado.

Diferentes estudios han demostrado que pdhC1INH (Berinert®) administrado de forma IV tiene una vida media tras su administración IV de 32,7 horas (intervalo de confianza del

90%: 16,6-48,8 horas) en pacientes sintomáticos<sup>(164)</sup>, 33,3 horas (desviación estándar de 19,8 horas) en pacientes asintomáticos con estadio grave de enfermedad<sup>(159)</sup>, de 47,8 horas (desviación estándar de 21,2 horas) en pacientes asintomáticos con estadio moderado de enfermedad<sup>(159)</sup>, en comparación con las 62 horas (desviación estándar de 65,6 horas) en pacientes asintomáticos con estadio mínimo o moderado<sup>(408)</sup>.

Diferentes estudios han demostrado que nfC1INH (Cinryze<sup>®</sup>) administrado de forma IV tiene una vida media tras su administración IV de 56 horas (desviación estándar de 35 horas) y 62 horas (desviación estándar de 38 horas) en plasma humano de pacientes asintomáticos con AEH-C1-INH<sup>(406,407)</sup>, y para una preparación no comercializada en la actualidad, la vida media fue 67,7 horas (desviación estándar de 4,9 horas) en pacientes asintomáticos y de 64 horas (desviación estándar de 1,4 horas) en individuos sanos<sup>(409)</sup>.

Por todo esto, no existen datos que justifiquen que Cinryze<sup>®</sup> se pueda administrar más tiempo antes del POEMO que Berinert<sup>®</sup>. Los datos que indican una mayor vida media de Cinryze<sup>®</sup> con respecto a Berinert<sup>®</sup> no son concluyentes ya que el estudio se realizó en pocos pacientes con estadio leve de la enfermedad y en períodos asintomáticos.

## **1.4-) Análisis de la seguridad de la profilaxis a corto plazo con andrógenos atenuados y/o concentrado plasmático de C1 Inhibidor humano**

### **1.4.1-) Seguridad de la profilaxis a corto plazo con andrógenos atenuados**

Los AA se han utilizado tanto para el tratamiento del ataque agudo de AE como para la PLP y PCP durante muchos años. Sus efectos secundarios han sido motivo de preocupación, aunque los nuevos andrógenos 17- $\alpha$ -alquilados (danazol, estanozolol, y oxandrolona) poseen menores efectos adversos. Dichos fármacos son menos virilizantes que la metiltestosterona<sup>(410)</sup>, estando contraindicados en niños, mujeres gestantes o lactantes<sup>(411-413)</sup>.

Hosea et al<sup>(414)</sup> describieron el éxito de la profilaxis a largo plazo de 69 pacientes con AEH-C1-INH con danazol, pero detallaron al mismo tiempo sus efectos secundarios: incremento de peso, mialgias, cefalea, hematuria microscópica, alteración del perfil hepático en la analítica, alopecia, irregularidades menstruales, virilización, mareo y vómitos. Varios estudios posteriores<sup>(414,415)</sup> confirmaron estos efectos secundarios pero la eficacia del fármaco parecía superar dichos riesgos, especialmente si la dosis se limitó a la mínima dosis eficaz para el control de los síntomas. Más tarde se describió el riesgo de padecer aterosclerosis de forma más precoz<sup>(134)</sup>. Aunque no hubo diferencias significativas en los niveles totales de colesterol o triglicéridos, los pacientes con AEH-C1-INH en tratamiento con danazol presentaban un riesgo

11,6 veces de reducción del HDL-colesterol y un riesgo 4,4 veces de elevación de LDL-colesterol. Se recomienda un seguimiento de la analítica en cuanto al perfil hepático y lipídico.

En nuestro estudio, la premedicación (PCP o profilaxis preprocedimiento) con incremento de dosis o la introducción de AA se ha mostrado segura cuando se ha reducido a la dosis mínima eficaz que minimizase sus efectos secundarios: incremento de peso, mialgias, cefalea, hematuria microscópica, alteraciones del perfil hepático y lipídico, alopecia, irregularidades menstruales, virilización, mareo y vómitos.

#### **1.4.2-) Seguridad de la profilaxis a corto plazo con concentrado plasmático derivado de humanos de C1 Inhibidor**

El pdhC1INH Berinert® (CSL Behring, Marburgo, Alemania) es obtenido del plasma humano, como su propio nombre indica (pdhC1INH) estando sujeto a rigurosas medidas de seguridad como: a) selección de donantes; b) pruebas en cada donación mediante PCR de ácidos nucleicos de Virus de la Hepatitis A (VHA), Virus de la Hepatitis B (VHB), Virus de la Hepatitis C (VHC), Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y Parvovirus B19; y c) pasteurización. Posteriormente el producto es purificado por precipitación y cromatografía, filtrado estéril, y liofilizado sin conservantes. No se ha descrito ningún caso de transmisión viral con Berinert® desde su introducción en enero de 1985 habiéndose publicado pocos efectos adversos. De hecho sólo 30 acontecimientos adversos se comunicaron entre 1985 y 2003, de los que sólo 10 estaban directamente relacionados con el tratamiento en unos 100 millones de unidades administradas. Los efectos adversos descritos incluyen reacciones anafilatoideas (más probablemente relacionadas con su administración demasiado rápida o a baja temperatura), formación de Ac inhibidores, enrojecimiento local en el lugar de administración, reacciones generalizadas como fiebre o escalofríos y cefalea<sup>(150)</sup>. De Serres et al<sup>(150)</sup> revisaron en varios estudios la eficacia y seguridad de Berinert®. En una serie de 30 pacientes con AEH-C1-INH que recibían profilaxis a largo plazo con pdhC1INH 2-3 veces por semana, no se encontró seroconversión frente a VHA, VHB, VHC, Virus de la Hepatitis G (VHG) ni VIH<sup>(157)</sup>. Tampoco Börk<sup>(107)</sup> objetivó seroconversión viral en pacientes que sufrieron 193 ataques laríngeos tratados con Berinert®.

En nuestro estudio, la premedicación (PCP o profilaxis preprocedimiento) con pdhC1INH (Berinert®, CSL Behring GmbH, Marburgo, Alemania) se ha mostrado seguro en cuanto al análisis de serologías frente a VHA [IgM frente a VHA (CLIA), Antígeno de Superficie del Virus de la Hepatitis B (HBs Ag), Anticuerpos anti-core del Virus de la Hepatitis B (Anti-HB core), Anticuerpos frente al VHC (Ac VHC) y Anticuerpos frente al VIH (ELISA), al no objetivarse seroconversión (TABLA XVII).

En un registro internacional de pacientes diagnosticados de AEH-C1-INH<sup>(416)</sup>, con datos disponibles de 3.196 infusiones en 135 pacientes, durante el período comprendido entre abril de 2010 y mayo de 2013, se han registrado un total de 299 acontecimientos adversos. El 49,5% utilizado como tratamiento a demanda de los ataques, mientras que el 23% como tratamiento a demanda y en régimen de profilaxis. Sólo se describieron 2 acontecimientos tromboembólicos en pacientes con factores de riesgo protrombóticos previos. La mayoría fueron reacciones locales leves.

En nuestro estudio, no hubo casos de trombosis asociada al tratamiento del AEH. Se han descrito casos de trombosis después de dosis excesivamente altas (superiores a 90 U/kg de peso) de Berinert® en recién nacidos y niños pequeños con anomalías cardíacas congénitas durante o después de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea. La posología recomendada de Berinert® es de 20 UI/kg de peso<sup>(417)</sup>.

Según aparece recogido en la información del producto Berinert®, al igual que ocurre con otros medicamentos, pueden aparecer reacciones alérgicas. Si aparecen síntomas de reacciones alérgicas o signos precoces de reacciones de hipersensibilidad (como, por ejemplo, taquicardia, hipertensión o hipotensión, rubor, ronchas, disnea, cefalea, mareos, náuseas), se debe interrumpir inmediatamente la administración. En casos muy raros (menos de 1 de cada 10.000 pacientes o en casos únicos) la reacción de hipersensibilidad puede progresar a shock. El tratamiento necesario depende del tipo y la gravedad de la reacción<sup>(417)</sup>.

Las reacciones adversas que aparecen en la ficha técnica de Berinert® se basan en la experiencia postcomercialización, así como en la literatura científica. Se han descrito como raras (mayor o igual a 1/10.000 y menor de 1/1.000 tratamientos administrados) las siguientes: fenómenos trombóticos, incremento de la temperatura corporal, reacción en el punto de inyección, y las reacciones alérgicas o anafilácticas (por ejemplo, taquicardia, hipertensión o hipotensión, enrojecimiento, ronchas, disnea, cefalea, mareos, náuseas). Se han descrito al shock como reacción adversa muy rara (menor de 1/10.000 tratamientos administrados, incluidas notificaciones individuales)<sup>(417)</sup>.

### **1.5-) Limitaciones del estudio**

Una de las limitaciones del estudio es el diseño retrospectivo, con dificultad para la recogida de algunos datos.

Otra posible limitación es la utilización de la escala de gravedad del AEH-C1-INH publicada por Agostoni et al<sup>(41)</sup>, que no está validada. Sin embargo, aunque se han publicado otras escalas de gravedad, ninguna de ellas está validada.



Una limitación podría ser la dificultad para valorar los efectos secundarios por AA utilizados en un corto período de tiempo relativo a la PCP, que a la vez eran tomados como PLP.

## **2-) Análisis del riesgo quirúrgico de desencadenamiento de ataques de angioedema de localización faringo-laríngea según el tipo de Procedimiento Odontoestomatológico, Maxilofacial y Otorrinolaringológico realizado con vistas a la elaboración de un algoritmo terapéutico**

Como se ha señalado anteriormente, en el diseño inicial de la encuesta sobre riesgo de desarrollo de AE en POEMOs, se recogieron unos datos demográficos básicos de forma anónima. Entre estos datos se incluía la especialidad del médico que contestaba la encuesta. En un principio se consideró la posibilidad de incluir más de una especialidad a la hora puntuar en los diferentes riesgos quirúrgicos, como se describe en Material y Métodos.

No obstante, se pudo comprobar a través de los comentarios de 8 alergólogos y 3 inmunólogos que desconocían la mayoría de POEMOs a pesar de su descripción en la encuesta y que no podían aplicar criterios de riesgo de desarrollo de AE. Además, la única sociedad profesional que contestó a la solicitud de colaboración fue la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). Como se ha comentado en los resultados, se obtuvieron un total de 26 encuestas válidas durante el período que estuvo abierto el portal web [www.inmunosalud.es](http://www.inmunosalud.es)

Aún no teniendo acceso al número total de especialistas a través de SECOM, podemos consultar el documento de “oferta y necesidades de especialistas médicos en España 2010-2025”<sup>(418)</sup>, del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad del Gobierno de España con datos de diciembre de 2011. Así, el número de especialistas en Cirugía Oral y Maxilofacial esperado en el año 2015 es de 626 especialistas con un ratio de 1,4 especialistas/100.000 habitantes). El porcentaje de respuestas a la encuesta es por tanto bajo, no habiendo alcanzado un número alto de especialistas a través de nuestra encuesta on-line. Esto ha podido deberse a la falta de tiempo para contestar a una encuesta demasiado extensa, al desconocimiento de la enfermedad (AEH-C1-INH) y por lo tanto del riesgo de AE en los POEMOs, no se ha cumplido, teniendo que afrontar nuevos retos en estudios en el futuro en este ámbito para tener una visión más certera de los POEMOs en pacientes con AEH-C1-INH. Sin embargo, al no existir ninguna clasificación previa del riesgo de AE, la opinión de 26 especialistas, parte de ellos con experiencia en el manejo de pacientes con AEH-C1-INH, contribuye a aumentar el valor de nuestra propuesta de clasificación del riesgo de AE de los procedimientos y de un nuevo Algoritmo Terapéutico. En el futuro, habría que testarlo en una muestra más amplia de pacientes de forma prospectiva para su validación.



## **2.1-) Elaboración de algoritmos diagnostico-terapéuticos de Procedimientos Odontoestomatológicos, Maxilofaciales y Otorrinolaringológicos según el riesgo quirúrgico de desencadenamiento de ataques de angioedema mediado por bradicinina**

Desde que comencé mi período de especialización en Alergología en el Hospital Universitario La Paz, se han ido sucediendo la publicación de diferentes consensos con algoritmos para el manejo de la PCP pre-POEMO, razón por la cual, fui actualizando y modificando cada uno de ellos según la experiencia clínica. El hecho de realizar la encuesta de riesgo quirúrgico de cada uno de los POEMOs, no fue sino la idea de completar un aspecto en el que adolecían los diferentes consensos; el de estratificar el riesgo en menor, intermedio y mayor. A continuación se realiza un recuerdo histórico, con las diferentes modificaciones, según experiencia clínica y resultado de la encuesta on-line.

### **2.1.1-) Primera parte: sobre el algoritmo del consenso húngaro-canadiense del año 2003, británico del año 2005 y sus modificaciones propuestas**

En el Consenso Húngaro-canadiense de 2003 ya se intenta hacer una separación entre diferentes POEMOs en menores y mayores aunque no profundizan en diferenciar claramente cuáles son considerados menores y cuales son considerados mayores (Figura 21)<sup>(399)</sup>.

Según el Consenso Húngaro-canadiense de 2003 para compararlo con el que proponemos, la PCP en POEMOs:

1. Si sólo se va a realizar una mínima manipulación dental y está disponible pdhC1INH, no está indicada ninguna profilaxis preprocedimiento. No obstante, si no está disponible estaría recomendada la profilaxis con danazol o ácido tranexámico. La inyección local de anestésico local puede precipitar un ataque<sup>(399)</sup>.
2. Si está considerada como una manipulación que no sea menor, estaría recomendado el danazol (incluso en niños y en embarazadas en el último trimestre de la gestación). El pdhC1INH debe estar disponible para administrar de forma inmediata. El ácido tranexámico (no disponible en EE.UU.) no se piensa que sea previsible en la prevención de ataques agudos como el danazol pero es más a menudo recomendado que el EACA. El pdhC1INH debe estar disponible para administrar de forma inmediata<sup>(399)</sup>. Si está considerado como un procedimiento quirúrgico mayor o se va a intubar al paciente, se debe administrar pdhC1INH una hora antes de la cirugía. Una segunda dosis de la misma cantidad se debe administrar durante la cirugía, e incluso repetir diariamente o tanto como se necesite hasta

que no exista riesgo de desarrollo de AE. Si no está disponible pdhC1INH, se recomienda profilaxis con danazol o ácido tranexámico, el PFC-SD sería la opción alternativa utilizado una o más horas antes de la cirugía; como tercera opción estaría el Plasma Fresco Congelado (PFC) normal aunque es menos seguro<sup>(399)</sup>.

El siguiente algoritmo resume las recomendaciones en cuanto a riesgo quirúrgico del Consenso Húngaro-canadiense de 2003 (FIGURA 19)<sup>(399)</sup>.

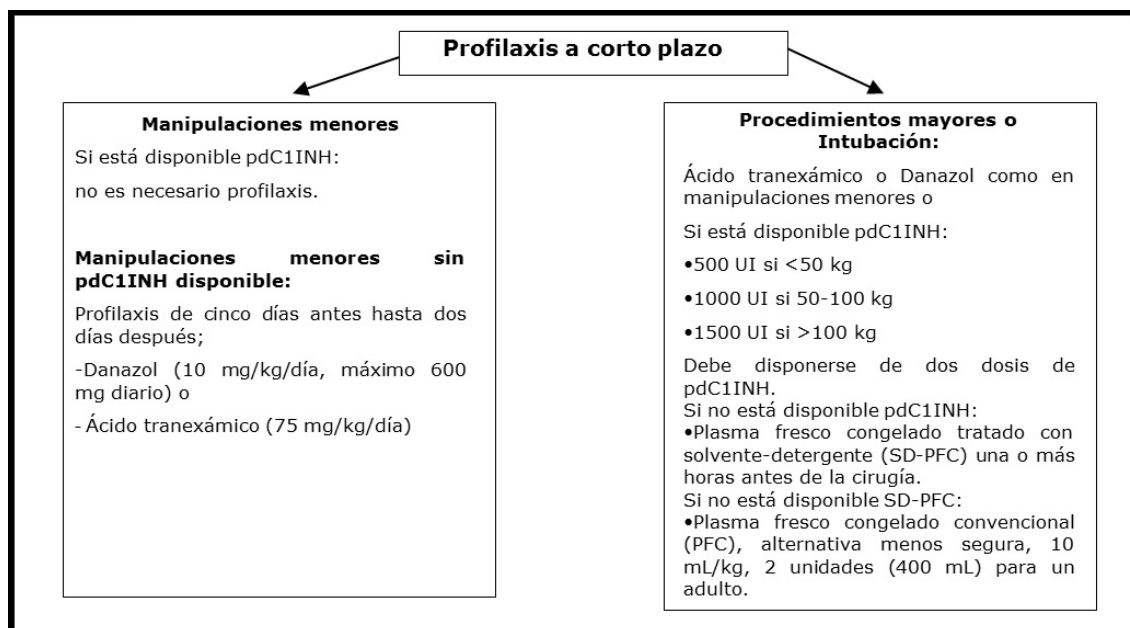


Figura 21: Algoritmo de profilaxis en deficiencia de C1 Inhibidor del Consenso Húngaro-canadiense del año 2003<sup>(399)</sup>.

Según el Consenso Británico del año 2005<sup>(73)</sup>, la PCP está indicada durante períodos de estrés fisiológico o psicológico, así como en la realización de cirugías, especialmente el “trabajo dental planificado”, con el siguiente esquema:

- phC1INH (500-1500U; generalmente 1000U) hasta 24 horas antes. Se puede requerir una dosis extra posterior, fundamentalmente si se produce infección postoperatoria.

De elección en procedimientos dentales mayores, tales como extracciones dentarias.

- Ácido tranexámico desde 2-5 días antes y hasta 2 días después del procedimiento
  - 4 g/día (1 g 4 veces/día)
- AAs desde 2-5 días antes y 2 días después del procedimiento
  - Danazol 100–600 mg/día
  - Estanozolol 2–6 mg/día

Según la experiencia acumulada en el Hospital Universitario La Paz de Madrid, los casos de pacientes afectados de esta enfermedad que llegaron a padecer AE faringo-laríngeo leve

ocurrieron curiosamente en el grupo de pacientes que no recibían profilaxis a largo ni corto plazo con AA ni recibieron pdhC1INH (Berinert®, CSL Behring GmbH, Marburgo, Alemania) preprocedimiento, y que se encontraban en los grupos “asintomático” y “mínimo” de gravedad de la Clasificación de la actividad de la enfermedad en el último año” del Consenso Húngaro-canadiense de 2003. Por lo tanto sería reevaluable el indicar profilaxis preprocedimiento con AA o EACA incluso en el grupo de procedimientos “manipulación de riesgo mínimo y disponibilidad de C1INH”<sup>(399)</sup>.

Si atendiésemos a la clasificación propuesta según el riesgo quirúrgico, la inyección de anestésico local sería menor, pero se ha identificado que puede precipitar un ataque de AE<sup>(399)</sup>. En nuestra casuística, incluso la colocación de dispositivos ortodónticos (de riesgo menor según nuestra clasificación) ha demostrado el desencadenamiento de edema leve de paladar en los meses posteriores a su colocación<sup>(399)</sup>.

Teniendo en cuenta esto y según nuestra experiencia, propondríamos el siguiente algoritmo en la profilaxis de POEMOs (Figura 22). Profundizando en dicho algoritmo cabe hacer tres especiales menciones:

- a) Se incluye un grado “intermedio” de riesgo quirúrgico de procedimientos, aunque se incluya el mismo abordaje profiláctico que los de riesgo quirúrgico mayor.
- b) Se especifica claramente que la profilaxis en manipulaciones de riesgo menor deben realizarse incluso en aquellos pacientes con grado de actividad de la enfermedad asintomático o mínimo.
- c) Se incluye el estanozolol como recomendación en manipulaciones de riesgo menor, a la misma altura que el danazol o el ácido tranexámico. En España sí que está comercializado el estanozolol.

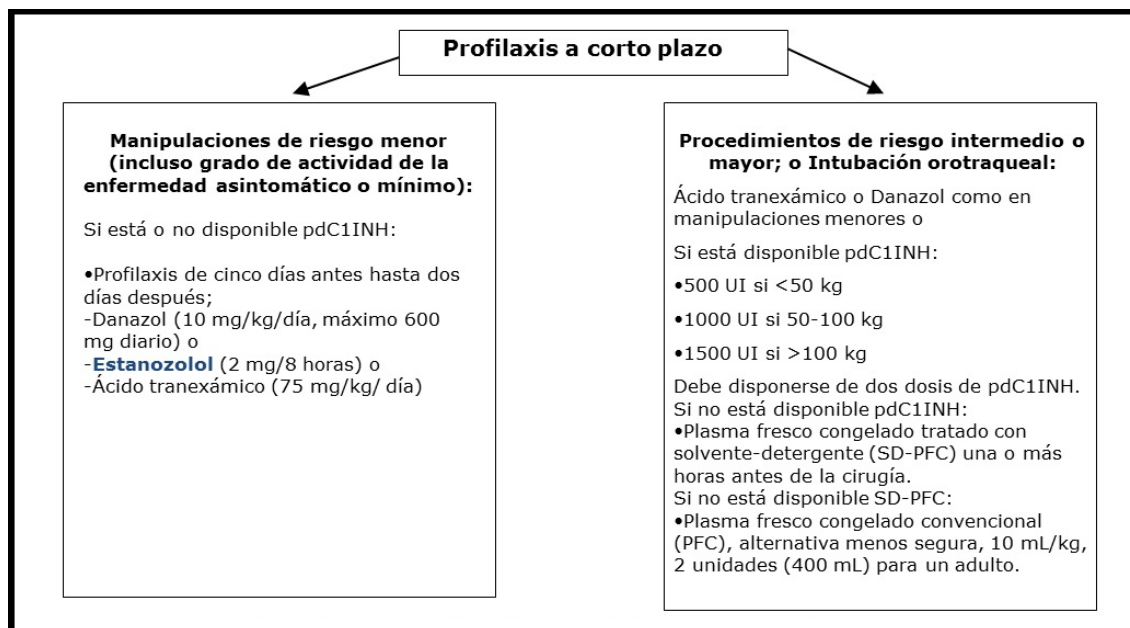


Figura 22: Algoritmo modificado de profilaxis en deficiencia de C1 Inhibidor del Consenso Canadiense del año 2003 según la experiencia del Hospital Universitario La Paz de Madrid (entre los años 2003 y 2006).

De forma diferida, la estrecha coordinación entre los diferentes especialistas, decidiría la actitud a seguir preprocedimiento (con revisión de tratamiento de mantenimiento con AA, agentes antifibrinolíticos, incremento de su dosis como profilaxis preprocedimiento, y/o infusión de pdhC1INH). El pdhC1INH deberá estar disponible en el quirófano, en el servicio de alergología, e incluso en el propio domicilio del paciente para que fuese llevado al odontólogo en caso de ser necesario.

## 2.1.2-) Segunda parte: sobre el algoritmo del consenso húngaro-canadiense del año 2007 y sus modificaciones propuestas

En el Consenso Húngaro-canadiense de 2007 (publicado en el año 2008) se sigue haciendo la diferencia entre procedimientos menores o mayores/intubación (Figura 23)<sup>(117)</sup>.

A diferencia del Algoritmo Húngaro-canadiense de 2003, se suprime la recomendación de ácido tranexámico en las manipulaciones menores con pdhC1INH disponible. Además, en los procedimientos mayores o intubación, se suprime la recomendación de la utilización de danazol o ácido tranexámico dividiéndose directamente en dos apartados que atienden a la pregunta ¿está o no está disponible el pdhC1INH?

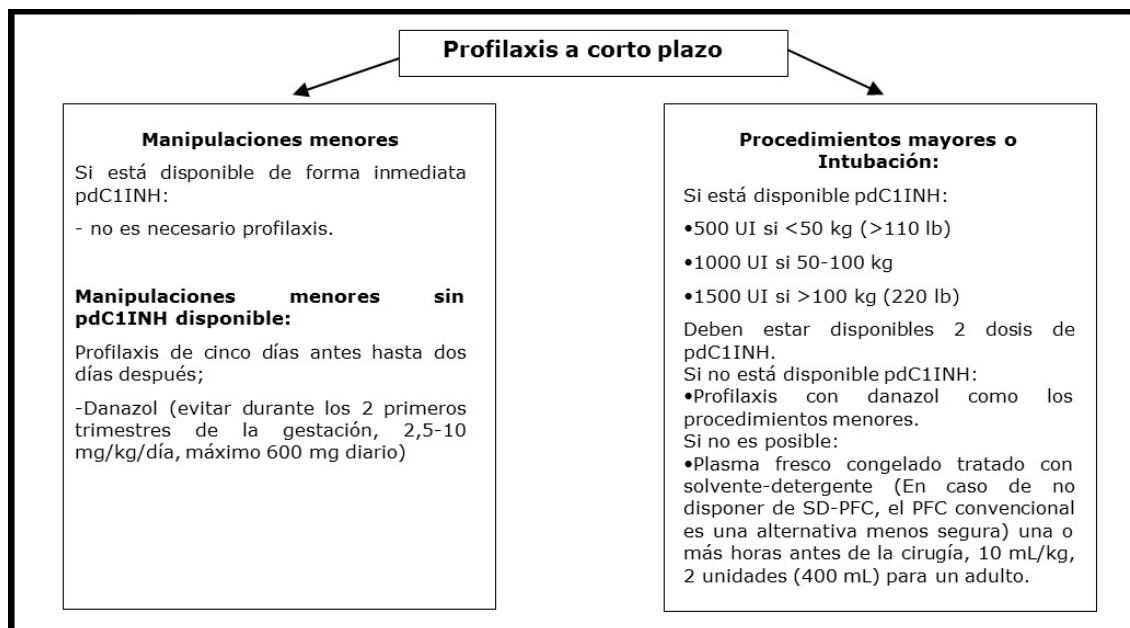


Figura 23: Algoritmo de profilaxis en deficiencia de C1 Inhibidor del Consenso Húngaro-Canadiense del año 2007<sup>(17)</sup>.

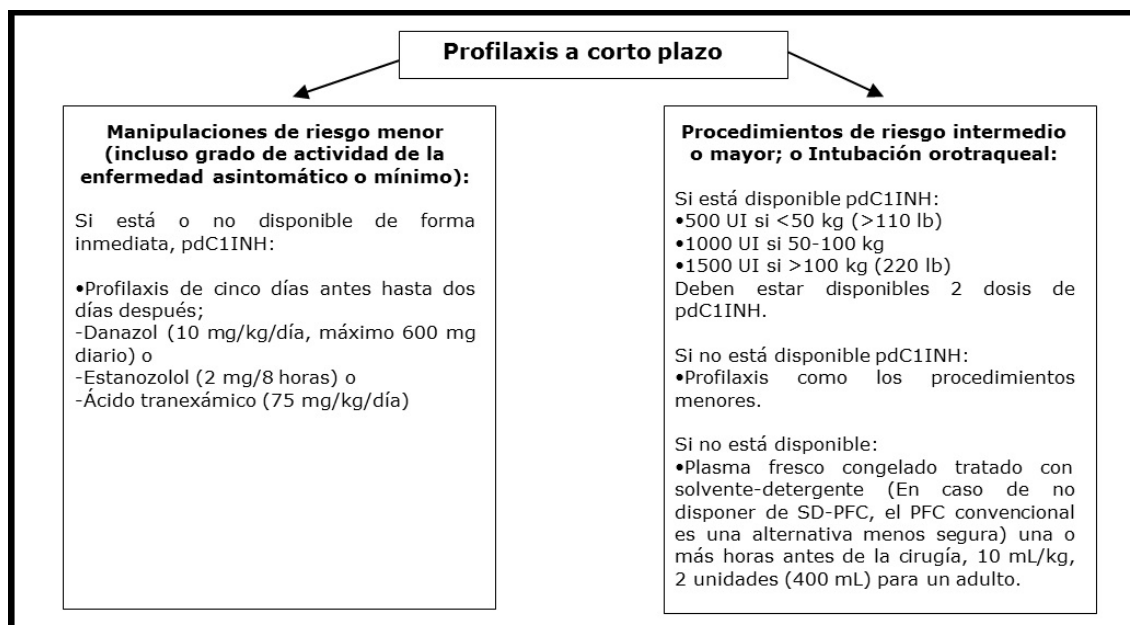


Figura 24: Algoritmo modificado de profilaxis en deficiencia de C1 Inhibidor del Consenso Húngaro-canadiense del año 2007 según la experiencia del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

Si atendiésemos a nuestra experiencia del Hospital Universitario La Paz de Madrid, y siguiendo con nuestra estratificación en tres tipos de procedimientos según el riesgo de desencadenamiento de AE faringo-laríngeo (a saber; menor, intermedio o mayor), se

recomendaría el uso de estanozolol y ácido tranexámico en las manipulaciones de riesgo menor. Compartimos el suprimir la recomendación de ácido tranexámico o danazol de aquellos procedimientos de riesgo intermedio o mayor (Figura 24):

### **2.1.3-) Tercera parte: sobre el algoritmo del consenso internacional del año 2010 y sus modificaciones propuestas**

En el Consenso Internacional publicado en Allergy, Asthma and Clinical Immunology (publicación oficial de la Sociedad Canadiense de Alergia e Inmunología Clínica) del año 2010, se realiza en la misma figura la distinción entre los dos tipos de profilaxis; a corto plazo y a largo plazo (Figura 25)<sup>(70)</sup>.

Como rasgo distintivo destacar que el período de tiempo en procedimientos de riesgo menor se amplía desde 5 días antes hasta 2 a 5 días después de la realización del mismo<sup>(70)</sup>. Asimismo se hace especial hincapié en la no utilización de danazol durante los dos primeros trimestres de la gestación por los riesgos evidentes de los AA. Se sigue sin recomendar antifibrinolíticos con esta finalidad en este tipo de procedimientos.

En aquellos procedimientos que impliquen un riesgo mayor o IOT donde el pdhC1INH está disponible, establece un período de una a seis horas antes del procedimiento donde la terapia de reemplazo debe ser administrada. Como en los anteriores consensos, sólo distingue entre POEMOs de riesgo menor o mayor, no considerando el “riesgo intermedio”.

En cuanto a la profilaxis a largo plazo, se establecen tres grupos farmacológicos: pdhC1INH, AA y antifibrinolíticos. Cabe destacar que en las recomendaciones para la administración de pdhC1INH se dice: “si fracasa el tratamiento a demanda con pdhC1INH, después continuaremos con pdhC1INH 2 veces a la semana. Destacar que esta dosis semanal debe ser reajustada en cada paciente de forma individualizada como en la paciente descrita.

En dicho algoritmo se habla de forma general de pdhC1INH sin especificar las presentaciones comerciales disponibles en ese momento en algunos países (Berinert® y Cinryze®). En España no estaba comercializado Cinryze® (Viropharma Inc, Exton, PA, EEUU) hasta julio de 2013, con lo cual todo pdhC1INH hace referencia a Berinert®.

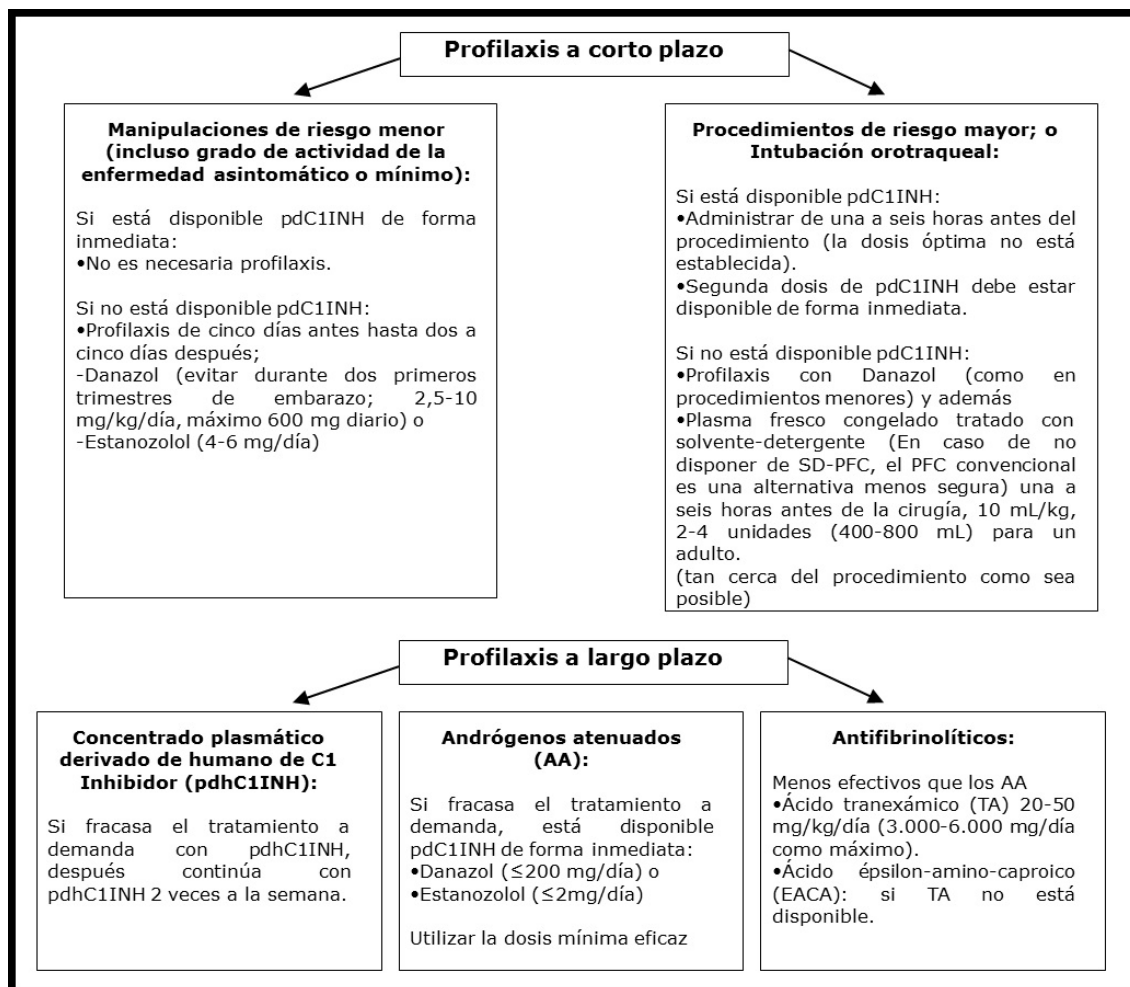


Figura 25: Algoritmo de profilaxis en deficiencia de C1 Inhibidor del Consenso Internacional del año 2010<sup>(70)</sup>.

Actualmente, Viropharma ha sido adquirida por Shire HGT (Zug, Suiza). Es por ello que en la modificación propuesta del algoritmo se realizan dos anotaciones (Figura 26):

- Se añade el ácido tranexámico como recomendación en procedimientos de riesgo menor, ya que según miembros del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario La Paz, la utilización de antifibrinolíticos puede ayudar a disminuir el riesgo de sangrado. Aunque como resultado de este trabajo no podría proponerse su utilización, según los especialistas de Cirugía Oral y Maxilofacial, los pacientes sangran menos.
- Se sigue realizando la distinción entre procedimientos de riesgo menor, intermedio o mayor.
- Se especifica claramente la presentación comercial Berinert® (CSL Behring, Marburgo, Alemania) a dosis de 10-20 UI/kg como la única opción disponible en España a fecha 2010.



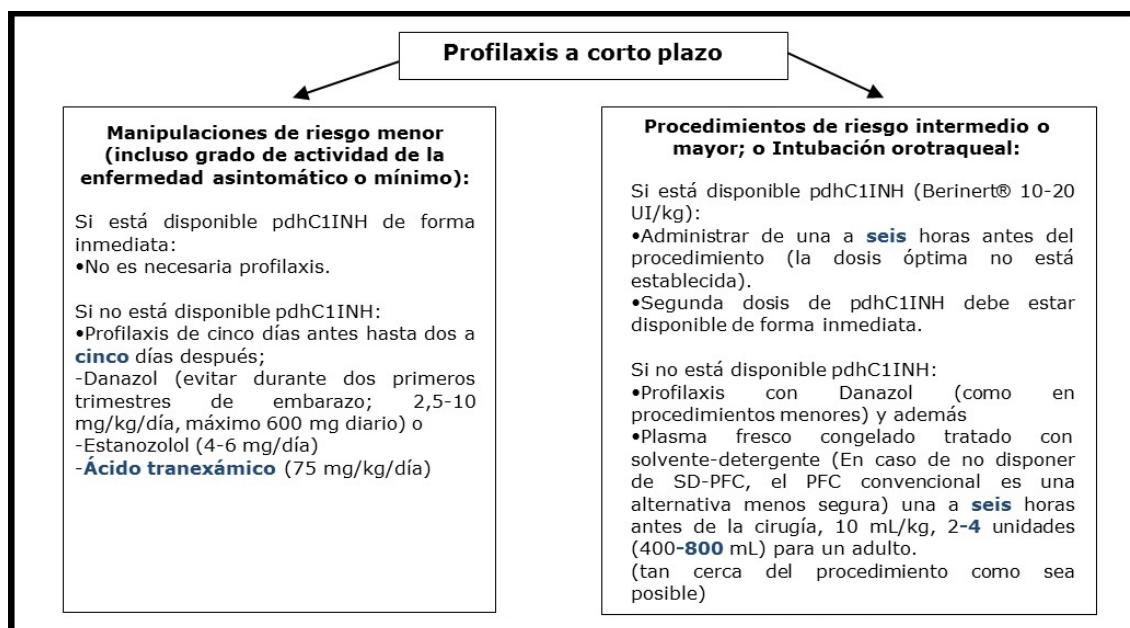


Figura 26: Algoritmo de profilaxis en deficiencia de C1 Inhibidor del Consenso Internacional del año 2010 según la experiencia del Hospital Universitario La Paz de Madrid y del Hospital General Universitario Nuestra Señora del Prado de Talavera de la Reina (Toledo).

#### 2.1.4-) Cuarta parte: sobre el algoritmo del consenso español del año 2011.

Según el consenso español del GEAB<sup>(65)</sup>, la PCP estaría indicada en intervenciones quirúrgicas o procedimientos médicos que impliquen un traumatismo en la región cervicofacial con riesgo de edema laríngeo (como por ejemplo: manipulaciones dentarias, amigdalectomía, cirugía maxilofacial, endoscopia digestiva, broncoscopia o intervenciones que requieran IOT), evitando así el edema local que pueda alterar el área de trabajo del cirujano y pueda verse afectado el resultado quirúrgico.

Se debe disponer de tratamiento agudo específico, con adecuada monitorización del paciente tras la cirugía, debiendo disponer de un plan de acción. Las recomendaciones son<sup>(65)</sup>:

- phC1INH (500 UI si menos de 50 kg y 1.000 UI si más de 50 kg, administrado de 1 a 4 horas previo al procedimiento, debiendo disponer de una segunda dosis)
- Plasma fresco congelado tratado con detergentes (si no se dispone de pdhC1INH), 2 unidades administrada una hora antes del procedimiento.
- AAs desde 5-7 días antes y 2-3 días después del procedimiento (en caso de complicaciones postoperatorias como infección, continuar más de 5 días):
  - Danazol 400-600 mg/día
  - Estanozolol 4-6 mg/día



- Antifibrinolíticos
  - EACA
  - Ácido tranexámico: 1-4 g/día ó 75 mg/kg/día dividido en 2-3 dosis desde 5 días antes hasta 2 días tras la cirugía

### **2.1.5-) Quinta parte: sobre la guía de manejo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2012**

No existe evidencia sobre su eficacia. A pesar de PCP se pueden producir episodios de AE incluso tras procedimientos menores (casos clínicos, series de pacientes). Varias publicaciones informan sobre una reducción en la incidencia de AE tanto en adultos como en niños con PCP<sup>(384)</sup>, de tal forma que las indicaciones de PCP son variables según:

- Historia personal del paciente (episodios frecuentes de AE, AE tras procedimiento similar (dental o cirugía oral), necesidad de intubación, procedimientos más invasivos)
- Probabilidad de AE asociada con ese procedimiento
- Períodos de alto riesgo de ataques (por aumento de probabilidad de tener ataques de AE o aumento de las consecuencias del ataque de AE): períodos de estrés, exámenes

La administración de PCP debería considerarse previo a cirugías, especialmente cirugía dental/intraoral, en la que se requiera intubación endotraqueal, cuando la vía aérea o faringe es manipulada y antes de la broncoscopia o endoscopia. Dicha afirmación cuenta con un nivel de evidencia D (adaptado de documento de consenso existente previo o “afirmación” basada en votación de opinión de expertos durante conferencia de consenso) y una fuerza de la recomendación fuerte<sup>(384)</sup>.

En POEMOs de riesgo mínimo o si existe disponibilidad de fármacos seguros para el tratamiento a demanda de ataques de AEVAS, se puede omitir la PCP. Deberían de estar disponibles para su posible administración de forma inmediata, dos dosis de pdhC1INH, ecalantida o icatibant. El paciente debe conocer el riesgo y disponer de un plan de acción y tratamiento de los ataques. Las recomendaciones son<sup>(384)</sup>:

- phC1INH: se recomienda 10-20 UI/kg o 1.000 UI administradas de 1 a 6 horas antes del POEMO. Se requieren estudios de dosificación, ya que incluso se han producido ataques de AE con la dosis de 1000U.
- PFC-SD (si no se dispone de pdhC1INH).
- AAs desde 5 días antes y 2 a 5 días después del procedimiento (si el riesgo asociado al procedimiento o cirugía es relativamente bajo y no hay pdhC1INH disponible). Su utilización es únicamente en cirugía programada, con una eficacia percibida inferior a

pdhC1INH aunque no existe evidencia. Poseen efectos secundarios, estando contraindicados durante el embarazo (excepto en el último trimestre de gestación) y durante la lactancia:

- Danazol 2,5-10 mg/kg/día, hasta una dosis máxima de 600 mg/día
- Estanozolol 4 a 6 mg/día
- Antifibrinolíticos
  - Ácido tranexámico: 25 mg/kg/día dividido en 2-3 dosis.

### **2.1.6-) Sexta parte: sobre la guía para el manejo del AEH-C1-INH, AEA-C1-INH y AEH-iECA del año 2013**

Todos los pacientes con AEH son candidatos para PCP cuando se exponen a situaciones que puedan desencadenar un ataque de AE de forma probable. Caben destacar dos afirmaciones<sup>(419)</sup>:

La PCP puede realizarse con PFC-SD, reemplazo con pdhC1INH, altas dosis de AA durante períodos cortos. Nivel de recomendación B (directamente basado en la categoría II de evidencia o recomendación extrapolada de la categoría I de evidencia).

Los nuevos fármacos para el tratamiento de los síndromes con deficiencia de C1-INH son más costosos que el tratamiento alternativo con AA. Se necesitan estudios oficiales de coste-utilidad y coste-eficacia para ayudar a los profesionales de la salud en el manejo de pacientes con síndromes de deficiencia de C1-INH. Fuerza de la recomendación D<sup>(419)</sup>.

Las recomendaciones son:

- pdhC1INH 1.000-2.000 UI
- Plasma fresco congelado tratado con solvente/detergente 2 U varias horas (hasta 12 horas) antes del procedimiento
- AA 17-alfa-alquilados, durante 5-10 días antes y 2 días después del procedimiento:
  - Danazol 6-10 mg/kg/día en dosis divididas; máximo 200 mg 3 veces al día o equivalente

No hay estudios comparativos entre el pdhC1INH y los AA. La decisión de cual fármaco prescribir debería basarse en una evaluación individualizada del daño/carga comparado con los beneficios, el coste y las preferencias del paciente. En procedimientos de emergencia, el pdhC1INH es de elección. El tratamiento específico para ataques de AEH (pdhC1INH, ecalantida o icatibant) debería estar disponible durante y tras cualquier procedimiento<sup>(419)</sup>.

### 2.1.7-) Séptima parte: sobre el consenso canadiense del año 2014

La PCP debería ser considerada previo a desencadenantes específicos conocidos del paciente y ante cualquier procedimiento médico, quirúrgico o dental. Nivel de evidencia: Bajo. Fuerza de la recomendación: Fuerte<sup>(420)</sup>.

Los tratamientos específicos para ataque agudo de AEH deberían estar disponibles durante y tras el procedimiento. Nivel de evidencia: Bajo (nuestra confianza en el efecto estimado es limitada: El efecto verdadero podría ser substancialmente diferente del efecto estimado). Fuerza de la recomendación: Fuerte<sup>(420)</sup>.

Las recomendaciones son:

- pH<sub>1</sub>C1INH: se recomienda pdhC1INH, aunque no existen datos sobre la dosis más adecuada. En Europa están comercializados
  - Cinryze® 1.000 UI hasta 24 horas antes
  - Berinert® 1.000 UI hasta 6 horas antes
- AA desde 5 días antes y 2-3 días después del procedimiento (podrían considerarse para PCP cuando el riesgo relacionado con la cirugía es bajo y no hay disponibilidad inmediata de tratamientos específicos para los ataques agudos):
  - Danazol 2,510 mg/kg/día, hasta una dosis máxima de 600 mg/día
- Antifibrinolíticos
  - Ácido tranexámico: 25 mg/kg/día (hasta una dosis máxima de 3.000-6.000 mg/día) dividido en 2-3 dosis desde 5 días antes hasta 2 a 5 días tras la cirugía o un factor desencadenante anticipado. Su eficacia en la prevención de ataques es desconocida, por lo que sólo debería ser utilizado si otros fármacos no están disponibles.

### 2.1.8. Octava parte: sobre el Documento Español de Algoritmo de Profilaxis a corto plazo del año 2013

Un grupo de alergólogos y farmacólogos clínicos de diferentes hospitales de España desarrolló una serie de algoritmos para el diagnóstico, profilaxis y tratamiento de pacientes con AEH-C1-INH<sup>(421)</sup>.

Así, la PCP no estaría indicada en POEMOs de riesgo mínimo en caso de estar disponible el tratamiento específico para ataques de AE, estando indicada en todos los POEMOs en los que exista un traumatismo en la región cérvico-facial por al alto riesgo de desarrollo de AEVAS<sup>(421)</sup>.

- pdhC1INH es el tratamiento de elección para PCP. Ambos tratamientos: Cinryze® 1000 U (1-24 horas pre-procedimiento) y Berinert® 10-20 U/kg (1-6 horas pre-procedure) están disponibles para su uso en adultos.

En caso de que el pdhC1INH no esté disponible, los AA (danazol, estanozolol) y antifibrinolíticos (ácido tranexámico y EACA) son una alternativa en aquellos POEMOs programados y el PFC-SD en caso de procedimientos de emergencia.

- Danazol 400 a 600 mg/día, dividido en 2 ó 3 dosis al día, desde 5 a 7 días antes del POEMO hasta 2 ó 3 días post-POEMO.
- Estanozolol 4 a 6 mg/kg/día, dividido en 2 ó 3 dosis al día, desde 5 a 7 días antes del POEMO hasta 3 días post-POEMO.
- Ácido tranexámico 1.000 mg/6 horas, desde 5 días antes del POEMO hasta 2 ó 3 días post-POEMO (siempre considerando el riesgo trombótico).

Cualquier paciente que reciba PCP debe ser observado, estando disponible el tratamiento específico para ataques agudos de AE en las 48 horas posteriores al POEMO, por el riesgo de desarrollo de AE.

Estos autores especifican la PCP para niños<sup>(421)</sup>. El tratamiento de elección es el pdhC1INH administrado por vía IV, ya sea Berinert® 10-20 UI/kg de 1 a 6 horas pre-procedimiento o Cinryze® 1.000 UI).

En caso de que el pdhC1INH no esté disponible, se podría utilizar AA o ácido tranexámico:

- Danazol 10 mg/kg/día (dividido en 2 ó 3 dosis al día; desde 5 a 7 días pre-procedimiento hasta 2 ó 3 días post-procedimiento)
- Ácido tranexámico 500 mg cada 6 horas (desde 5 días antes preprocedimiento hasta 2 ó 3 días post-procedimiento)

### **2.1.9. Novena parte: Sobre el consenso internacional para el manejo de AEH-C1-INH en población infantil**

De acuerdo con el consenso internacional para el manejo del AEH-C1-INH en población pediátrica<sup>(422)</sup>, las indicaciones para la PCP (de la misma forma que en adultos) incluyen a los factores desencadenantes de la realización de POEMOs dividiéndolos en aquellos de riesgo menor y aquellos con manipulación de la vía aérea (Figura 27).

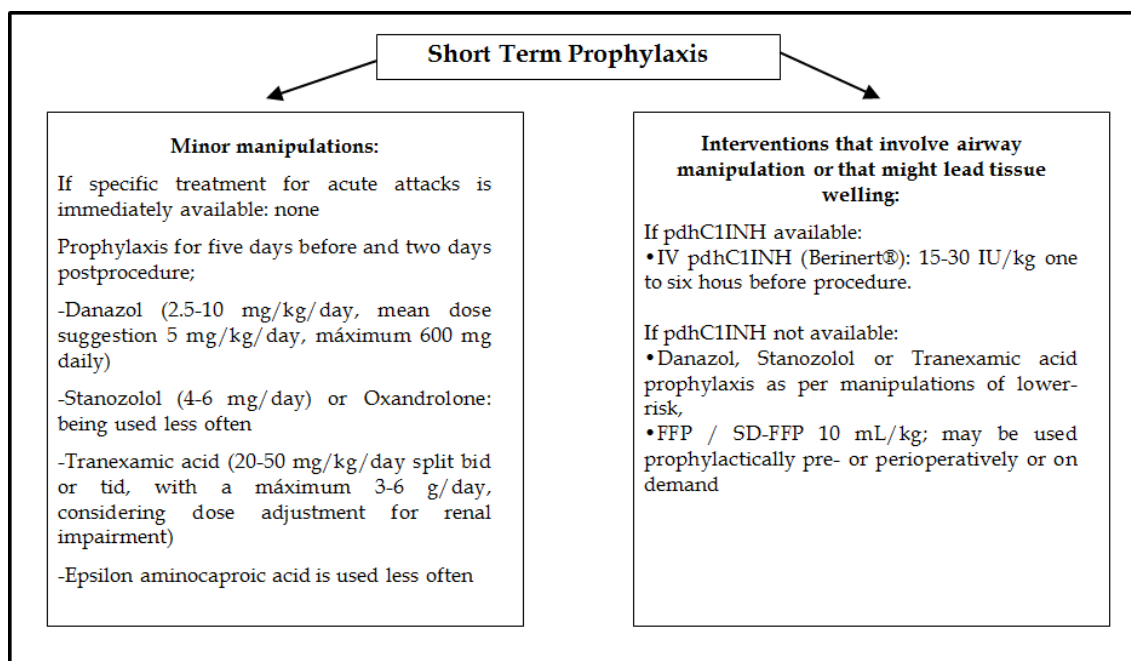


Figura 27: Algoritmo de PCP del consenso internacional del manejo de niños con AEH-C1-INH del año 2017<sup>(422)</sup>.

#### 2.1.10. Décima parte: Sobre el consenso estadounidense para el tratamiento de AEH-C1-INH en población infantil USA consensus for the management of children with C1-INH-HAE

Sólo Berinert® está aprobado para el tratamiento de niños menores de 12 años<sup>(423)</sup>, a dosis de 20 UI/kg tiene bajo riesgo de transmisión de agentes infecciosos<sup>(424-426)</sup>. Un resumen con los diferentes grados de evidencia comparando adultos con población pediátrica puede verse en la Tabla LXIII.

Fármaco	Grado de evidencia	Posología	Uso
Berinert®	I (adultos) y II-3 (niños)	20 UI/kg por vía IV	A demanda
Cinryze®	I (adultos mayores de 18 años) y II-3 (niños)	1.000 UI por vía IV (adultos)	Profilaxis
Ruconest®	I (adultos mayores de 18 años)	50 UI/kg por vía IV	A demanda
Acetato de icatibant	I (adultos ≥18 años) y I-3 (niños)	30 mg por vía SBC	A demanda
Ecalantida	I (adultos; adolescentes ≥12 años) y II-3 (niños)	30 mg por vía SBC	A demanda
Danazol	I (adultos) y II-3 (niños; no recomendado)	<200 mg por VO	Profilaxis

Ácido tranexámico	II-3 (adultos y niños)	20-40 mg/kg hasta 3 g/día por VO	Profilaxis
PFC	II-3 (adultos)	1-2 Unidades por vía IV	A demanda

Grado de evidencia: I = ensayo clínico controlado aleatorizado; II-3 = resultados en ensayo no controlado.

Tabla LXIII: Fármacos utilizados en la profilaxis y tratamiento del ataque agudo de AEH-C1-INH [modificado de Frank et al<sup>(423)</sup>].

### 2.1.11-) Undécima parte: estado actual y aparición de nuevos tratamientos en el AEH-C1-INH

Un grupo de alergólogos del GEAB junto con farmacólogos clínicos de diferentes hospitales de España elaboraron unos algoritmos para el diagnóstico, profilaxis y tratamiento del AE mediado por BK<sup>(421)</sup>. A fecha de hoy, ya se encuentra comercializado el nanofiltrado de C1 Inhibidor humano (nf-C1INH) (Cinryze®) en España con lo que unido a posibles incorporaciones de nuevos fármacos hagan que estos algoritmos sean los más dinámicos y adaptados posibles a la realidad de la asistencia sanitaria de esta patología en España. Así, en un futuro próximo, el uso de nuevos fármacos como el recombinante humano de C1 Inhibidor (rhC1INH) (Ruconest®, Pharming Technologies BV®, Leiden, Países Bajos), la ecalantida (Kalbitor®, Dyax Corp, Cambridge, Massachusetts, EE.UU.)<sup>(65)</sup> todos ellos comercializados en otros países o en fase de comercialización en España para el tratamiento de ataques agudos de AEH, harán que se modifique el perfil de todos los algoritmos que se han presentado hasta el día de hoy. En el futuro, se tendrán que tener en cuenta las novedades terapéuticas que están apareciendo (formulaciones subcutáneas de Berinert® y Cinryze®, VCX4161, DX2930 y anticuerpos anti-Factor XIIa) y las que estén por descubrirse.

Existen casos clínicos donde se ha utilizado el acetato de icatibant como PCP pre-POEMO<sup>(427)</sup>.

### 2.1.12-) Duodécima parte: algoritmo propuesto para PCP pre-POEMOs:

Basándonos en la experiencia clínica de los Servicio de Alergología del Hospital Universitario La Paz (Madrid) y del Hospital General Universitario Nuestra Señora del Prado (Talavera de la Reina), hemos actualizado el último algoritmo publicado con sus modificaciones<sup>(98)</sup>.

No existen estudios en relación a la gravedad de la enfermedad para planificar una PCP y estudiar su eficacia. Jurado-Palomo et al<sup>(69)</sup> calcularon de forma retrospectiva la gravedad de la enfermedad utilizando el Algoritmo para el diagnóstico, tratamiento y manejo del AEH-C1-INH publicado por Agostoni et al<sup>(41)</sup> (Tabla V). Se estudió la eficacia y seguridad de la PCP con AA y/o pdhC1INH encontrando que los episodios de AEVAS ocurrieron en pacientes con estadios asintomático y mínimo, que no habían recibido PCP con ninguno de los dos grupos terapéuticos<sup>(69)</sup>.

Los POEMOs se han clasificado de acuerdo al riesgo mínimo, intermedio o máximo de desarrollo de AEVAS. Incluso la inyección de anestésico local puede precipitar un ataque de AE<sup>(399)</sup>, habiéndose clasificado la mayoría de ellas como de “riesgo mínimo”. Además, en nuestra serie, la colocación de dispositivo ortodóntico produjo AE de paladar mínimo en los meses siguientes<sup>(69)</sup>.

Es importante que el paciente tenga disponible los fármacos específicos para el tratamiento del ataque de AEH, recomendando la utilización de AA (danazol y estanozolol) y de ácido tranexámico en POEMOs de riesgo mínimo, no siendo utilizados en los de riesgo intermedio o máximo en caso de disponer de pdhC1INH.

En resumen, según la experiencia acumulada en los Servicios de Alergología de los Hospitales Universitarios La Paz (Madrid) y Nuestra Señora del Prado (Talavera de la Reina), se ha elaborado un algoritmo de PCP en POEMOs (Figura 25)<sup>(98)</sup>, con tres menciones especiales:

- Se ha incluido un nivel “intermedio” de riesgo de desarrollo de AEVAS tras POEMO, donde la PCP es similar a los procedimientos de riesgo máximo.
- Se especifica claramente que la PCP reduce el riesgo de desarrollo de AEVAS incluso en aquellos pacientes con grado “asintomático” y “mínimo” de la enfermedad.
- Se incluye al estanozolol en las recomendaciones de PCP de los procedimientos de riesgo mínimo, al mismo nivel que el danazol o el ácido tranexámico.

## **2.2-) Limitaciones del estudio**

La principal limitación del estudio es la exhaustividad en la clasificación de POEMOs en la encuesta on-line, lo que pudo dificultar la realización de dicha encuesta por parte de los especialistas. A través de los comentarios de 4 alergólogos y 3 inmunólogos, que indicaron que desconocían la mayoría de POEMOs a pesar de su descripción en dicha encuesta, se constata la falta de formación en estos aspectos que pueden tener los profesionales cuya actividad no está enfocada a la realización de los POEMOs. Quizá la especialidad que mostraba mayor conocimiento de todos los POEMOs era la de Cirugía Oral y Maxilofacial, por cuanto aunaba

conocimientos de otras especialidades cercanas como odontología, estomatología u otorrinolaringología.

Posibles limitaciones de la encuesta serían que la información queda restringida a la proporcionada por el individuo, falta de adecuación para poblaciones con dificultades de comunicación verbal o escrita, reacción de los entrevistados ante la presencia del entrevistador y dificultad que pueden encontrarse a la hora de contactar con las unidades muestrales. Además, faltaría claridad a la hora de especificar el tipo de limpieza dental (ya sea “tractectomía” o “raspado y alisado radicular” (RAR). Sin embargo, pese a estos inconvenientes, la técnica de encuesta ofrece como ventajas: la posibilidad de utilización en gran variedad de ámbitos de forma económica, ofrece gran amplitud de cuestiones a tratar en un mismo estudio, así como facilidad de comparación de resultados y su generalización.

Obviamente, la encuesta tiene también entre sus limitaciones el tiempo empleado para la realización de la encuesta. Al ser muy larga, se podría dar el caso de fatiga del encuestado. Este aspecto se tuvo en cuenta a la hora de confeccionarla y podría servir como estudio piloto de cara a estudios futuros. Además, la encuesta está estructurada en dos bloques definidos, como hemos expuesto, por lo que podría llevarse a cabo en dos sesiones diferentes (desarrollo de AE faringolaríngeo en pacientes con y sin AEH-C1-INH).



## (VI) Conclusiones





1. La premedicación (profilaxis a corto plazo o profilaxis preprocedimiento) con incremento de dosis de andrógenos atenuados o su introducción y/o administración de concentrado plasmático de inhibidor de la C1 esterasa humano fue eficaz en la prevención del angioedema de vía aérea superior en procedimientos odontoestomatológicos, maxilofaciales y otorrinolaringológicos en pacientes con Angioedema Hereditario por déficit de C1 Inhibidor.
2. La premedicación (profilaxis a corto plazo o profilaxis preprocedimiento) con incremento de dosis o la introducción de andrógenos atenuados se ha mostrado segura.
3. La premedicación (profilaxis a corto plazo o profilaxis preprocedimiento) con concentrado plasmático de inhibidor de la C1 esterasa (pdhC1INH) (Berinert<sup>®</sup>, CSL Behring GmbH, Marburgo, Alemania) se ha mostrado segura en cuanto a la transmisión de enfermedades víricas (hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C y virus de la Inmunodeficiencia Humana Adquirida) mediante determinaciones serológicas, la ausencia de trombosis y la ausencia de reacciones alérgicas.
4. La mayoría de los procedimientos odontoestomatológicos, maxilofaciales y otorrinolaringológicos en pacientes con Angioedema Hereditario por déficit de C1 Inhibidor pueden ser realizados de forma ambulatoria con una adecuada Profilaxis a Corto Plazo y con disponibilidad del tratamiento específico para ataques agudos de angioedema.
5. La Profilaxis a Corto Plazo en procedimientos odontoestomatológicos, maxilofaciales y otorrinolaringológicos debe considerarse en todos los pacientes con deficiencia hereditaria del inhibidor de la C1 esterasa, independientemente del estadio de la enfermedad.
6. Se presenta una clasificación de procedimientos odontoestomatológicos, maxilofaciales y otorrinolaringológicos según el riesgo esperado de angioedema por especialistas de Cirugía Oral y Maxilofacial en pacientes con Angioedema Hereditario por déficit de C1 Inhibidor.
7. Se ha desarrollado un algoritmo terapéutico de Profilaxis a Corto Plazo en procedimientos odontoestomatológicos, maxilofaciales y otorrinolaringológicos en pacientes con angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor, individualizado para cada paciente y procedimiento.

## **(VII) Referencias bibliogrÁficas**





1. Grigoriadou S, Longhurst HJ. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with angio-oedema. Clin Exp Immunol. marzo de 2009;155(3):367-77.
2. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. N Engl J Med. 17 de enero de 2002;346(3):175-9.
3. Pedrosa M, Prieto-García A, Sala-Cunill A, Spanish Group for the Study of Bradykinin-Mediated Angioedema (SGBA) and the Spanish Committee of Cutaneous Allergy (CCA). Management of angioedema without urticaria in the emergency department. Ann Med. diciembre de 2014;46(8):607-18.
4. Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. Pharmacol Rev. marzo de 1992;44(1):1-80.
5. Blais C, Marceau F, Rouleau JL, Adam A. The kallikrein-kininogen-kinin system: lessons from the quantification of endogenous kinins. Peptides. diciembre de 2000;21(12):1903-40.
6. Leeb-Lundberg LMF, Marceau F, Müller-Esterl W, Pettibone DJ, Zuraw BL. International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences. Pharmacol Rev. marzo de 2005;57(1):27-77.
7. Dendorfer A, Wolfrum S, Wagemann M, Qadri F, Dominiak P. Pathways of bradykinin degradation in blood and plasma of normotensive and hypertensive rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol. mayo de 2001;280(5):H2182-2188.
8. Sheikh IA, Kaplan AP. Mechanism of digestion of bradykinin and lysylbradykinin (kallidin) in human serum. Role of carboxypeptidase, angiotensin-converting enzyme and determination of final degradation products. Biochem Pharmacol. 15 de marzo de 1989;38(6):993-1000.
9. Greenbaum LM, Yamafuji K. The in vitro inactivation and formation of plasma kinins by spleen cathepsins. Br J Pharmacol Chemother. mayo de 1966;27(1):230-8.
10. Sidorowicz W, Szechiński J, Canizaro PC, Běhal FJ. Cleavage of the Arg1-Pro2 bond of bradykinin by a human lung peptidase: isolation, characterization, and inhibition by several beta-lactam antibiotics. Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N. abril de 1984;175(4):503-9.
11. Gafford JT, Skidgel RA, Erdös EG, Hersh LB. Human kidney «enkephalinase», a neutral metalloendopeptidase that cleaves active peptides. Biochemistry (Mosc). 21 de junio de 1983;22(13):3265-71.
12. Gu D, Zhao Q, Kelly TN, Hixson JE, Rao DC, Cao J, et al. The role of the kallikrein-kinin system genes in the salt sensitivity of blood pressure: the GenSalt Study. Am J Epidemiol. 1 de octubre de 2012;176 Suppl 7:S72-80.

13. Regoli D, Barabé J. Pharmacology of bradykinin and related kinins. *Pharmacol Rev.* marzo de 1980;32(1):1-46.
14. Regoli D, Barabé J. Kinin receptors. *Methods Enzymol.* 1988;163:210-30.
15. Menke JG, Borkowski JA, Bierilo KK, MacNeil T, Derrick AW, Schneck KA, et al. Expression cloning of a human B1 bradykinin receptor. *J Biol Chem.* 26 de agosto de 1994;269(34):21583-6.
16. Hess JF, Borkowski JA, Young GS, Strader CD, Ransom RW. Cloning and pharmacological characterization of a human bradykinin (BK-2) receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 15 de abril de 1992;184(1):260-8.
17. Dray A, Perkins M. Bradykinin and inflammatory pain. *Trends Neurosci.* marzo de 1993;16(3):99-104.
18. Sardi SP, Ares VR, Errasti AE, Rothlin RP. Bradykinin B1 receptors in human umbilical vein: pharmacological evidence of up-regulation, and induction by interleukin-1 beta. *Eur J Pharmacol.* 9 de octubre de 1998;358(3):221-7.
19. Haddad EB, Fox AJ, Rousell J, Burgess G, McIntyre P, Barnes PJ, et al. Post-transcriptional regulation of bradykinin B1 and B2 receptor gene expression in human lung fibroblasts by tumor necrosis factor-alpha: modulation by dexamethasone. *Mol Pharmacol.* junio de 2000;57(6):1123-31.
20. Wirth K, Hock FJ, Albus U, Linz W, Alpermann HG, Anagnostopoulos H, et al. Hoe 140 a new potent and long acting bradykinin-antagonist: in vivo studies. *Br J Pharmacol.* marzo de 1991;102(3):774-7.
21. Marceau F, Hess JF, Bachvarov DR. The B1 receptors for kinins. *Pharmacol Rev.* septiembre de 1998;50(3):357-86.
22. McEachern AE, Shelton ER, Bhakta S, Obernolte R, Bach C, Zuppan P, et al. Expression cloning of a rat B2 bradykinin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 de septiembre de 1991;88(17):7724-8.
23. Allan D, Michell RH. A calcium-activated polyphosphoinositide phosphodiesterase in the plasma membrane of human and rabbit erythrocytes. *Biochim Biophys Acta.* 4 de abril de 1978;508(2):277-86.
24. Kuo JF, Shoji M, Girard PR, Mazzei GJ, Turner RS, Su HD. Phospholipid/calcium-dependent protein kinase (protein kinase C) system: a major site of bioregulation. *Adv Enzyme Regul.* 1986;25:387-400.
25. Nelsestuen GL, Bazzi MD. Activation and regulation of protein kinase C enzymes. *J Bioenerg Biomembr.* febrero de 1991;23(1):43-61.

26. Tippmer S, Quitterer U, Kolm V, Faussner A, Roscher A, Mosthaf L, et al. Bradykinin induces translocation of the protein kinase C isoforms alpha, epsilon, and zeta. *Eur J Biochem.* 1 de octubre de 1994;225(1):297-304.
27. Schrör K. Role of prostaglandins in the cardiovascular effects of bradykinin and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20 Suppl 9:S68-73.
28. Australian Public Assessment Report for icatibant. AusPAR Firazyr Icatibant Shire Australia Pty Ltd SM- 2009-00755-3-2. 07/06/2010. URL disponible en: <http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-firazyr.pdf> (consultado a fecha 13 diciembre 2013).
29. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(5):333-347; quiz follow 347.
30. Jurado-Palomo J, Caballero T. Pathophysiology of bradykinin-mediated angioedema: the role of the complement system. En: *Urticaria and angioedema*. Kartal SP, Kutlubay Z (Eds.) Intech Open Access Publisher (Rijeka- Croacia). 2017 (en prensa). ISBN: 978-953-51-5310. En.
31. Jurado-Palomo J, Bobolea ID, Vlagea AD, Caballero T. Bradykinin-mediated angioedema across the history. En: *Urticaria and angioedema*. Kartal SP, Kutlubay Z (Eds.) Intech Open Access Publisher (Rijeka- Croacia). 2017 (en prensa). ISBN: 978-953-51-5310. En.
32. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* mayo de 2014;69(5):602-16.
33. Prieto-García A, Marcos C, Caballero T, Spanish Group for Study of Bradykinin-Mediated Angioedema. Classification of angioedema without wheals. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* febrero de 2016;116(2):177.
34. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* octubre de 2013;68(10):1219-32.
35. Notarangelo L, Casanova J-L, Fischer A, Puck J, Rosen F, Seger R, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update. *J Allergy Clin Immunol.* septiembre de 2004;114(3):677-87.



36. Carreer FM. The C1 inhibitor deficiency. A review. Eur J Clin Chem Clin Biochem J Forum Eur Clin Chem Soc. diciembre de 1992;30(12):793-807.
37. Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P. HEREDITARY ANGIONEUROTIC EDEMA: TWO GENETIC VARIANTS. Science. 14 de mayo de 1965;148(3672):957-8.
38. Rosen FS, Alper CA, Pensky J, Klemperer MR, Donaldson VH. Genetically determined heterogeneity of the C1 esterase inhibitor in patients with hereditary angioneurotic edema. J Clin Invest. octubre de 1971;50(10):2143-9.
39. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. Lancet Lond Engl. 15 de julio de 2000;356(9225):213-7.
40. Binkley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. J Allergy Clin Immunol. septiembre de 2000;106(3):546-50.
41. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol. septiembre de 2004;114(3 Suppl):S51-131.
42. Orfan NA, Kolski GB. Angioedema and C1 inhibitor deficiency. Ann Allergy. septiembre de 1992;69(3):167-72.
43. Cicardi M, Beretta A, Colombo M, Gioffré D, Cugno M, Agostoni A. Relevance of lymphoproliferative disorders and of anti-C1 inhibitor autoantibodies in acquired angioedema. Clin Exp Immunol. diciembre de 1996;106(3):475-80.
44. Fay A, Abinun M. Current management of hereditary angio-oedema (C'1 esterase inhibitor deficiency). J Clin Pathol. abril de 2002;55(4):266-70.
45. Atkinson JC, Frank MM. Oral manifestations and dental management of patients with hereditary angioedema. J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol. marzo de 1991;20(3):139-42.
46. Bork K, Barnstedt S-E. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. J Am Dent Assoc 1939. agosto de 2003;134(8):1088-94.
47. Peña J. Sistema inmune. Capítulo 1. Libro Inmunología (3ª edición, ISBN: 84-368-1213-1). Ed. Jose Peña. Editorial Pirámide (Grupo Anaya). 1998. pp.33-46. En.
48. García-Olivares E, Alonso A, Peña J. Complemento. Capítulo 13. Libro Inmunología (3ª edición, ISBN: 84-368-1213-1). Ed. Jose Peña. Editorial Pirámide (Grupo Anaya). 1998. pp. 225-238. En.
49. Lunn ML, Santos CB, Craig TJ. Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of

- affected patients? *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* marzo de 2010;104(3):211-4.
50. Zuraw BL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, IV: short- and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new? *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* enero de 2008;100(1 Suppl 2):S13-18.
51. Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* abril de 2005;94(4):498-503.
52. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol.* noviembre de 2009;161(5):1153-8.
53. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Frøland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol.* noviembre de 2000;20(6):477-85.
54. Bock SC, Skriver K, Nielsen E, Thøgersen HC, Wiman B, Donaldson VH, et al. Human C1 inhibitor: primary structure, cDNA cloning, and chromosomal localization. *Biochemistry (Mosc).* 29 de julio de 1986;25(15):4292-301.
55. Davis AE, Whitehead AS, Harrison RA, Dauphinais A, Bruns GA, Cicardi M, et al. Human inhibitor of the first component of complement, C1: characterization of cDNA clones and localization of the gene to chromosome 11. *Proc Natl Acad Sci U S A.* mayo de 1986;83(10):3161-5.
56. Tosi M, Duponchel C, Bourgarel P, Colomb M, Meo T. Molecular cloning of human C1 inhibitor: sequence homologies with alpha 1-antitrypsin and other members of the serpins superfamily. *Gene.* 1986;42(3):265-72.
57. Verpy E, Biasotto M, Brai M, Misiano G, Meo T, Tosi M. Exhaustive mutation scanning by fluorescence-assisted mismatch analysis discloses new genotype-phenotype correlations in angioedema. *Am J Hum Genet.* agosto de 1996;59(2):308-19.
58. Siddique Z, McPhaden AR, Whaley K. Characterisation of nucleotide sequence variants and disease-specific mutations involving the 3' end of the C1-inhibitor gene in hereditary angio-oedema. *Hum Hered.* abril de 1995;45(2):98-102.
59. Cumming S-A, Halsall DJ, Ewan PW, Lomas DA. The effect of sequence variations within the coding region of the C1 inhibitor gene on disease expression and protein function in families with hereditary angio-oedema. *J Med Genet.* octubre de 2003;40(10):e114.

60. Carter PE, Duponchel C, Tosi M, Fothergill JE. Complete nucleotide sequence of the gene for human C1 inhibitor with an unusually high density of Alu elements. *Eur J Biochem.* 23 de abril de 1991;197(2):301-8.
61. Späth PJ, Wüthrich B. Inherited and acquired deficiencies of C1 esterase inhibitor in humans. En: Rother K, Tilla GO, Hänsch GM, eds. *The Complement System*. Second revised edition. Berlin-Heilderberg: Springer-Verlag; 1998. P.353-410. En.
62. Blanch A, Roche O, Urrutia I, Gamboa P, Fontán G, López-Trascasa M. First case of homozygous C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* diciembre de 2006;118(6):1330-5.
63. Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. C1 inhibitor gene expression in patients with hereditary angioedema: quantitative evaluation by means of real-time RT-PCR. *J Allergy Clin Immunol.* septiembre de 2004;114(3):638-44.
64. Quastel M, Harrison R, Cicardi M, Alper CA, Rosen FS. Behavior in vivo of normal and dysfunctional C1 inhibitor in normal subjects and patients with hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest.* abril de 1983;71(4):1041-6.
65. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(6):422-441-443.
66. Landerman NS. Hereditary angioneurotic edema. I. Case reports and review of the literature. *J Allergy.* agosto de 1962;33:316-29.
67. Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci.* agosto de 1982;284(1):2-9.
68. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* abril de 2000;75(4):349-54.
69. Jurado-Palomo J, Muñoz-Caro JM, López-Serrano MC, Prior N, Cabañas R, Pedrosa M, et al. Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(1):1-6.
70. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol.* 2010;6(1):24.
71. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy.* febrero de 2012;67(2):147-57.

72. Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. diciembre de 2012;109(6):395-402.
73. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol*. marzo de 2005;139(3):379-94.
74. Wall RT, Frank M, Hahn M. A review of 25 patients with hereditary angioedema requiring surgery. *Anesthesiology*. agosto de 1989;71(2):309-11.
75. Jaffe CJ, Atkinson JP, Gelfand JA, Frank MM. Hereditary angioedema: the use of fresh frozen plasma for prophylaxis in patients undergoing oral surgery. *J Allergy Clin Immunol*. junio de 1975;55(6):386-93.
76. Heft MW, Flynn PM. Hereditary angioedema: review of literature and dental treatment. *J Am Dent Assoc* 1939. noviembre de 1977;95(5):986-90.
77. Delfino JJ, Sclaroff A, Giglio JA, Travis M. Management of a patient with hereditary angioneurotic edema. *J Oral Surg Am Dent Assoc* 1965. noviembre de 1978;36(11):890-2.
78. Albright BW, Taylor CG. Hereditary angioneurotic edema: report of case. *J Oral Surg*. 1979;37:888-90.
79. Sturdy KA, Beastall RH, Grisius RJ, Oatis GW. Hereditary angioedema controlled with danazol. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. noviembre de 1979;48(5):418-20.
80. Sturdy KA, Beastall RH, Grisius RJ, Oatis GW. Hereditary angioedema controlled with danazol. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. noviembre de 1979;48(5):418-20.
81. Malmstrom HS, Hock JM, Sanford C. Dental management of patients with hereditary angioedema: report of case. *J Am Dent Assoc* 1939. diciembre de 1985;111(6):957-8.
82. Degroote DF, Smith GL, Huttula GS. Acute airway obstruction following tooth extraction in hereditary angioedema. *J Oral Maxillofac Surg*. 1 de enero de 1985;43(1):52-4.
83. Phillips KM, Glock M, Cohen SG. Hereditary angioedema: report of case. *Special Care in Dentistry*. 1989;9:23-6.
84. Leimgruber A, Jaques WA, Spaeth PJ. Hereditary angioedema: uncomplicated maxillofacial surgery using short-term C1 inhibitor replacement therapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1993;101(1):107-12.
85. Peled M, Ardekian L, Schnarch A, Laufer D. Preoperative prophylaxis for C1 esterase-inhibitor deficiency in patients undergoing oral surgery: a report of three cases. *Quintessence Int Berl Ger* 1985. marzo de 1997;28(3):169-71.

86. Karlis V, Glickman RS, Stern R, Kinney L. Hereditary angioedema: case report and review of management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* abril de 1997;83(4):462-4.
87. Farkas H, Gyeney L, Gidófalvy E, Füst G, Varga L. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* abril de 1999;57(4):404-8.
88. Webb MD, Hakimeh S, Holly LK. Management of children with hereditary angioedema: a report of two cases. *Pediatr Dent.* abril de 2000;22(2):141-3.
89. Maeda S, Miyawaki T, Nomura S, Yagi T, Shimada M. Management of oral surgery in patients with hereditary or acquired angioedemas: review and case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* noviembre de 2003;96(5):540-3.
90. Bork K, Barnstedt S-E. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc* 1939. agosto de 2003;134(8):1088-94.
91. Rice S, Cochrane TJ, Millwaters M, Ali NT. Emergency management of upper airway angio-oedema after routine dental extraction in a patient with C1 esterase deficiency. *ResearchGate.* 1 de agosto de 2008;46(5):394-6.
92. Van Sickels NJ, Hunsaker RB, Van Sickels JE. Hereditary angioedema: treatment, management, and precautions in patients presenting for dental care. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* febrero de 2010;109(2):168-72.
93. Moraes RS, Vieira ASB, Primo LG. Management of a dentigerous cyst in a child with hereditary angioedema. *J Dent Child Chic Ill.* abril de 2010;77(1):59-63.
94. Baccioglu Kavut A. A case of hereditary angioedema type II diagnosed in adult age by his first and life-threatening attack. *Allergy.* 2011;66(94).
95. Narayanan A, Date RR, Birur S, Bhakta P, Srinivasan S. Anaesthesia Management of a Patient with Hereditary Angioedema with Prophylactic Administration of C1 Esterase Inhibitor: Case report and literature review. *Sultan Qaboos Univ Med J.* agosto de 2013;13(3):E467-471.
96. Sanuki T, Watanabe T, Kurata S, Ayuse T. Perioperative management of tooth extractions for a patient with hereditary angioedema. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* diciembre de 2014;72(12):2421.e1-3.
97. Forrest A, Milne N, Soon A. Hereditary angioedema: death after a dental extraction. *Aust Dent J.* 5 de agosto de 2016;
98. Jurado-Palomo J, Caballero T. Short-term prophylaxis in odontostomatological, maxillofacial and ENT procedures in patients with hereditary angioedema due to

- C1-Inhibitor Deficiency. En: Urticaria and angioedema. Kartal SP, Kutlubay Z (Eds.) Intech Open Access Publisher (Rijeka- Croacia). 2017 (en prensa). ISBN: 978-953-51-5310. En.
99. Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 2010;6(1):19.
100. Página 763 del Capítulo 67 «Sistemas neuromusculares deglutores: sistemas neuromusculares del glosofaríngeo y del hipogloso». Páginas 761-71. En Amat Muñoz P. Tomo I: Anatomía Humana Funcional y aplicativa. Expaxs, S.A. Barcelona, 1990. ISBN 84-7179-213-3. En.
101. Bork K, Hardt J, Schicketanz K-H, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med*. 26 de mayo de 2003;163(10):1229-35.
102. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol*. julio de 2009;124(1):129-34.
103. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. marzo de 2006;119(3):267-74.
104. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. septiembre de 2012;130(3):692-7.
105. Doherty G. Acute and chronic airway obstruction in children. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2009;10:191-5.
106. Ferdman R: Urticaria and Angioedema. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*. 2007;8(2). En.
107. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med*. 12 de marzo de 2001;161(5):714-8.
108. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, Visy B, Harmat G, Füst G, et al. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol*. octubre de 2007;120(4):941-7.
109. Craig TJ, Wasserman RL, Levy RJ, Bewtra AK, Schneider L, Packer F, et al. Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. *J Clin Immunol*. noviembre de 2010;30(6):823-9.
110. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 5 de agosto de 2010;363(6):532-41.



111. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)*. julio de 1992;71(4):206-15.
112. Pruet CW, Kornblut AD, Brickman C, Kaliner MA, Frank MM. Management of the airway in patients with angioedema. *The Laryngoscope*. junio de 1983;93(6):749-55.
113. Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 28 de julio de 2010;6(1):19.
114. Papadopoulou-Alataki E. Upper airway considerations in hereditary angioedema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. febrero de 2010;10(1):20-5.
115. Shah UK, Jacobs IN. Pediatric angioedema: ten years' experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. julio de 1999;125(7):791-5.
116. Prematta MJ, Prematta T, Craig TJ. Treatment of hereditary angioedema with plasma-derived C1 inhibitor. *Ther Clin Risk Manag*. octubre de 2008;4(5):975-82.
117. Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, et al. Hereditary angiodema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. enero de 2008;100(1 Suppl 2):S30-40.
118. Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T. C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion (Paris)*. septiembre de 2009;49(9):1987-95.
119. Bas M, Bier H, Greve J, Kojda G, Hoffmann TK. Novel pharmacotherapy of acute hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. *Allergy*. diciembre de 2006;61(12):1490-2.
120. Schneider L, Lumry W, Vegh A, Williams AH, Schmalbach T. Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: a clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor. *J Allergy Clin Immunol*. agosto de 2007;120(2):416-22.
121. Bernstein JA. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VIII: current status of emerging therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. enero de 2008;100(1 Suppl 2):S41-46.
122. Choi G, Soeters MR, Farkas H, Varga L, Obtulowicz K, Bilo B, et al. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. *Transfusion (Paris)*. junio de 2007;47(6):1028-32.
123. Rosen FS, Austen KF. The «neurotic edema» (hereditary angioedema). *N Engl J Med*. 12 de junio de 1969;280(24):1356-7.

124. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med.* 12 de noviembre de 2001;161(20):2417-29.
125. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol.* febrero de 1997;99(2):194-6.
126. Frank MM, Sargent JS, Kane MA, Alling DW. Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema. A double-blind study. *N Engl J Med.* 13 de abril de 1972;286(15):808-12.
127. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med.* 23 de diciembre de 1976;295(26):1444-8.
128. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med.* 31 de agosto de 1972;287(9):452-4.
129. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 4 de septiembre de 2008;359(10):1027-36.
130. Grattan CEH, Black AK. Urticaria and mastocytosis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths G, editors. *Rook's Textbook of Dermatology.* 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010:22.21–22.22. En.
131. Laurent J, Guinépain MT. Angioedema associated with C1 inhibitor deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1999;17(4):513-23.
132. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Clinical and biochemical effects of stanozolol therapy for hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* septiembre de 1981;68(3):181-7.
133. Bork K, Pitton M, Harten P, Koch P. Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angio-oedema. *Lancet Lond Engl.* 27 de marzo de 1999;353(9158):1066-7.
134. Széplaki G, Varga L, Valentin S, Kleiber M, Karádi I, Romics L, et al. Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* abril de 2005;115(4):864-9.
135. Sloane DE, Lee CW, Sheffer AL. Hereditary angioedema: Safety of long-term stanozolol therapy. *J Allergy Clin Immunol.* septiembre de 2007;120(3):654-8.
136. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* febrero de 2008;100(2):153-61.
137. Buamah PK. An apparent danazol-induced primary hepatocellular carcinoma: case report. *J Surg Oncol.* febrero de 1985;28(2):114-6.
138. Weill BJ, Menkès CJ, Cormier C, Louvel A, Dougados M, Houssin D. Hepatocellular carcinoma after danazol therapy. *J Rheumatol.* septiembre de 1988;15(9):1447-9.



139. Crampon D, Barnoud R, Durand M, Ponard D, Jacquot C, Sotto JJ, et al. Danazol therapy: an unusual aetiology of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* diciembre de 1998;29(6):1035-6.
140. Confavreux C, Sève P, Broussolle C, Renaudier P, Ducerf C. Danazol-induced hepatocellular carcinoma. *QJM Mon J Assoc Physicians.* abril de 2003;96(4):317-8.
141. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med.* mayo de 1976;84(5):580-93.
142. Zuraw BL, Christiansen SC. New promise and hope for treating hereditary angioedema. *Expert Opin Investig Drugs.* mayo de 2008;17(5):697-706.
143. Landerman NS, Webster ME, Becker EL, Ratcliffe HE. Hereditary angioneurotic edema. II. Deficiency of inhibitor for serum globulin permeability factor and/or plasma kallikrein. *J Allergy.* agosto de 1962;33:330-41.
144. Donaldson VH, Evans RR. A BIOCHEMICAL ABNORMALITY IN HEREDIATRY ANGIONEUROTIC EDEMA: ABSENCE OF SERUM INHIBITOR OF C' 1-ESTERASE. *Am J Med.* julio de 1963;35:37-44.
145. Pickering RJ, Good RA, Kelly JR, Gewurz H. Replacement therapy in hereditary angioedema. Successful treatment of two patients with fresh frozen plasma. *Lancet Lond Engl.* 15 de febrero de 1969;1(7590):326-30.
146. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR, Craig TJ. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* abril de 2007;98(4):383-8.
147. Zuraw BL. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis.* diciembre de 2003;29(3):239-45.
148. Zuraw BL. Current and future therapy for hereditary angioedema. *Clin Immunol Orlando Fla.* enero de 2005;114(1):10-6.
149. Vogelaar EF, Brummelhuis HG, Krijnen HW. Contributions to the optimal use of human blood. 3. Large-scale preparation of human c1 esterase inhibitor concentrate for clinical use. *Vox Sang.* febrero de 1974;26(2):118-27.
150. De Serres J, Gröner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: a review. [jean.de.serres@aventis.com](mailto:jean.de.serres@aventis.com). *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis.* diciembre de 2003;29(3):247-54.
151. Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* abril de 2006;117(4):904-8.

152. Pastó Cardona L, Bordas Orpinell J, Mercadal Orfila G, Pérez de la Vara A, Jódar Massanés R. [Prophylaxis and treatment of hereditary and acquired angioedema at HUB; use of the C1-esterase inhibitor]. *Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp*. diciembre de 2003;27(6):346-52.
153. Aygören-Pürsün E, Martinez-Saguer I, Rusicke E, Klingebiel T, Kreuz W. On demand treatment and home therapy of hereditary angioedema in Germany - the Frankfurt experience. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 2010;6(1):21.
154. Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. diciembre de 2003;29(3):221-7.
155. Cicardi M, Zingale LC, Zanichelli A, Deliliers DL, Caccia S. The use of plasma-derived C1 inhibitor in the treatment of hereditary angioedema. *Expert Opin Pharmacother*. diciembre de 2007;8(18):3173-81.
156. Schulte U, Hofmann P. Stability of a New Formulation of C1-esterase inhibitor Concentrate at Room Temperature. *International Clinical Practice Series*. Tunbridge Wells (Kent): Wells Medical, Ltd.; 2004. En.
157. Martinez-Saguer I, Heller C, Fischer D, Ettingshausen CE, Kreuz W. Prophylactic treatment with pasteurized C1 inhibitor in hereditary angioedema (HAE) – a prospective 32 months follow up. *Blood*. 1999;94 Suppl 1:2339.
158. US Food and Drug Administration (FDA). FDA Approves Berinert to Treat Abdominal Attacks, Facial Swelling Associated with Hereditary Angioedema. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm186257.htm>. Accessed 2010 Oct 21.
159. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, von Hentig N, Klingebiel T, Kreuz W. Pharmacokinetic analysis of human plasma-derived pasteurized C1-inhibitor concentrate in adults and children with hereditary angioedema: a prospective study. *Transfusion (Paris)*. febrero de 2010;50(2):354-60.
160. Kunschak M, Engl W, Maritsch F, Rosen FS, Eder G, Zerlauth G, et al. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion (Paris)*. junio de 1998;38(6):540-9.
161. Lehmann A, Lang J, Boldt J, Saggau W. Successful off-pump coronary artery bypass graft surgery in a patient with hereditary angioedema. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. agosto de 2002;16(4):473-6.

162. Alvarez JM. Successful use of C1 esterase inhibitor protein in a patient with hereditary angioneurotic edema requiring coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* enero de 2000;119(1):168-71.
163. Martinez-Saguer I, Heller C, Kreuz W. Continuous infusion of a pasteurized C1 inhibitor concentrate in patients with severe hereditary angioedema (HAE). *Eur J Pediatr.* 1999;158 Suppl 3:S211-S220.
164. Bernstein JA, Ritchie B, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz DS, et al. Population pharmacokinetics of plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate used to treat acute hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* agosto de 2010;105(2):149-54.
165. Agostoni A, Bergamaschini L, Martignoni G, Cicardi M, Marasini B. Treatment of acute attacks of hereditary angioedema with C1-inhibitor concentrate. *Ann Allergy.* mayo de 1980;44(5):299-301.
166. Gadek JE, Hosea SW, Gelfand JA, Santaella M, Wickerhauser M, Triantaphyllopoulos DC, et al. Replacement therapy in hereditary angioedema: successful treatment of acute episodes of angioedema with partly purified C1 inhibitor. *N Engl J Med.* 6 de marzo de 1980;302(10):542-6.
167. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med.* 20 de junio de 1996;334(25):1630-4.
168. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.* octubre de 2009;124(4):801-8.
169. Goodman S, Levy R, Wasserman R, et al. C1 esterase inhibitor (C1-INH) concentrate in the treatment of acute attacks in hereditary angioedema: interim results of the treatment of 975 attacks in an ongoing, prospective, open-label study in North America (I.M.P.A.C.T.2). *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2Suppl1):AB166.
170. Krassilnikova S, Craig ET, Craig TJ. Summary of the International Multicenter Prospective Angioedema C1-inhibitor Trials 1 and 2 (IMPACT1 and 2). *Expert Rev Clin Immunol.* mayo de 2010;6(3):327-34.
171. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks--final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy.* diciembre de 2011;66(12):1604-11.
172. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) for Berinert [accessed 11.01.17]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/>.
173. FDA Berinert® Approval Letter. Accessed 11.01.07. Available from: <http://www.fda.gov/>.

174. ViroPharma Incorporated (VPHM.OQ) Key Developments. 2010.
175. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 5 de agosto de 2010;363(6):513-22.
176. FDA Cinryze® Approval Letter. Accessed 11.01.07. Available from: <http://www.fda.gov/>.
177. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) for Cinryze [updated 23.11.16; accessed 11.01.17]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/>.
178. van Doorn MBA, Burggraaf J, van Dam T, Eerenberg A, Levi M, Hack CE, et al. A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. octubre de 2005;116(4):876-83.
179. Zuraw BL. HAE therapies: past present and future. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 2010;6(1):23.
180. Eidelman FJ. Hereditary angioedema: New therapeutic options for a potentially deadly disorder. *BMC Blood Disord*. 14 de mayo de 2010;10:3.
181. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EMA/4317171/2010) for Ruconest (conestat alfa) [consultado 15 Sep 2014]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>.
182. FDA Ruconest® Approval Letter. Accessed 11.01.07. Available from: <http://www.fda.gov/>.
183. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. octubre de 2010;126(4):821-827.e14.
184. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. octubre de 2010;126(4):821-827.e14.
185. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(5):333-347; quiz follow 347.
186. Riedl MA, Bernstein JA, Li H, Reshef A, Lumry W, Moldovan D, et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. febrero de 2014;112(2):163-169.e1.
187. Levy JH, O'Donnell PS. The therapeutic potential of a kallikrein inhibitor for treating hereditary angioedema. *Expert Opin Investig Drugs*. septiembre de 2006;15(9):1077-90.

188. Zuraw BL, Christiansen SC. New promise and hope for treating hereditary angioedema. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17:697-706.
189. Banta E, Horn P, Craig TJ. Response to ecallantide treatment of acute attacks of hereditary angioedema based on time to intervention: results from the EDEMA clinical trials. *Allergy Asthma Proc Off J Reg State Allergy Soc*. agosto de 2011;32(4):319-24.
190. Lunn M, Banta E. Ecallantide for the treatment of hereditary angioedema in adults. *Clin Med Insights Cardiol*. 2011;5:49-54.
191. Duffey H, Firszt R. Management of acute attacks of hereditary angioedema: role of ecallantide. *J Blood Med*. 2015;6:115-23.
192. Banta E, Horn P, Craig TJ. Response to ecallantide treatment of acute attacks of hereditary angioedema based on time to intervention: results from the EDEMA clinical trials. *Allergy Asthma Proc Off J Reg State Allergy Soc*. agosto de 2011;32(4):319-24.
193. Levy JH, O'Donnell PS. The therapeutic potential of a kallikrein inhibitor for treating hereditary angioedema. *Expert Opin Investig Drugs*. septiembre de 2006;15(9):1077-90.
194. Cicardi M, Gonzalez-Quevedo T, Caballero T, Bork K, Williams A. DX-88 a recombinant inhibitor of human plasma kallikrein. Efficacy and safety in hereditary and acquired angioedema. En: ResearchGate [Internet]. 2003 [citado 15 de diciembre de 2016]. p. 197-8. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/295774810\\_DX-88\\_a\\_recombinant\\_inhibitor\\_of\\_human\\_plasma\\_kallikrein\\_Efficacy\\_and\\_safety\\_in\\_hereditary\\_and\\_acquired\\_angioedema](https://www.researchgate.net/publication/295774810_DX-88_a_recombinant_inhibitor_of_human_plasma_kallikrein_Efficacy_and_safety_in_hereditary_and_acquired_angioedema)
195. Lumry W, Schmalbach T. Clinical experiencia with DX-88 (ecallantide) in patients with hereditary angioedema. Abstract Book, 51. 5th C1INH deficiency Workshop. Budapest, Hungary.; 2007.
196. Li H; Levy R, McNeil D, Schmalbach T. Interim open-label results of EDEMA3®: a phase III study of subcutaneous DX-88 (ecallantide) in patients with hereditary angioedema. Abstract Book, 50.5th C1INH deficiency Workshop. Budapest, Hungary.; 2007.
197. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion M, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 5 de agosto de 2010;363(6):523-31.
198. Levy R, McNeil D, Li H, Hsu FI, Horn P, Roberts J. Results of a 2-Stage, Phase 3 Pivotal Trial, EDEMA3®: A Study of Subcutaneous DX-88 (Ecallantide), a Plasma Kallikrein Inhibitor, in Patients with Hereditary Angioedema (HAE). *J Allergy Clin Immunol*. 1 de febrero de 2008;121(2):S231.
199. Levy RJ, Lumry WR, McNeil DL, Li HH, Campion M, Horn PT, et al. EDEMA4: a phase 3, double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary

- angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. junio de 2010;104(6):523-9.
200. Caballero T, López-Serrano C. Abaphaylactic reaction and antibodies to DX-88 (kallikrein inhibitor) in a patient with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:476-7.
201. Beck TR, Baird LG. Reply: anaphylactic reaction and antibodies to DX-88 (kallikrein inhibitor) in a patient with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:477.
202. Bossi F, Fischetti F, Regoli D, Durigutto P, Frossi B, Gobeil F, et al. Novel pathogenic mechanism and therapeutic approaches to angioedema associated with C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. diciembre de 2009;124(6):1303-1310.e4.
203. Deeks ED. Icatibant. *Drugs*. 2010;70(1):73-81.
204. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol*. junio de 2007;119(6):1497-503.
205. Zuraw BL. Novel therapies for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2006;26:691-708.
206. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol*. junio de 2007;119(6):1497-503.
207. Maurer M, Longhurst HJ, Fabien V, Li HH, Lumry WR. Treatment of hereditary angioedema with icatibant: efficacy in clinical trials versus effectiveness in the real-world setting. *Allergy Asthma Proc Off J Reg State Allergy Soc*. octubre de 2014;35(5):377-81.
208. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B<sub>2</sub> receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. diciembre de 2011;107(6):529-37.
209. Baş M. Clinical efficacy of icatibant in the treatment of acute hereditary angioedema during the FAST-3 trial. *Expert Rev Clin Immunol*. noviembre de 2012;8(8):707-17.
210. Zuraw BL, Cicardi M, Longhurst HJ, Bernstein JA, Li HH, Magerl M, et al. Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *Allergy*. octubre de 2015;70(10):1319-28.
211. Richter WF, Bhansali SG, Morris ME. Mechanistic determinants of biotherapeutics absorption following SC administration. *AAPS J*. septiembre de 2012;14(3):559-70.
212. McDonald TA, Zepeda ML, Tomlinson MJ, Bee WH, Ivens IA. Subcutaneous administration of biotherapeutics: current experience in animal models. *Curr Opin Mol Ther*. agosto de 2010;12(4):461-70.



213. Martinez-Saguer I, Heller C, Fischer D, Ettingshausen CE, Kreuz W. Prophylactic treatment with pasteurized C1 inhibitor in hereditary angioedema (HAE) – a prospective 32 months follow up. . Blood. 1999;94(Suppl 1):2339.
214. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, von Hentig N, Klingebiel T, Kreuz W. Pharmacokinetic analysis of human plasmaderived pasteurized C1-inhibitor concentrate in adults and children with hereditary angioedema: a prospective study. Transfusion. 2010;50:354-60.
215. Rosengren S, Dychter SS, Printz MA, Huang L, Schiff RI, Schwarz H-P, et al. Clinical Immunogenicity of rHuPH20, a Hyaluronidase Enabling Subcutaneous Drug Administration. AAPS J. 13 de mayo de 2015;17(5):1144-56.
216. Wasserman RL. Overview of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of IgG in primary immunodeficiencies. Immunotherapy. 2014;6(5):553-67.
217. Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, Gupta S, Puck J, Engl W, et al. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. octubre de 2012;130(4):951-957.e11.
218. Garg SK, Buse JB, Skyler JS, Vaughn DE, Muchmore DB. Subcutaneous injection of hyaluronidase with recombinant human insulin compared with insulin lispro in type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab. noviembre de 2014;16(11):1065-9.
219. Dychter SS, Harrigan R, Bahn JD, Printz MA, Sugarman BJ, DeNoia E, et al. Tolerability and pharmacokinetic properties of ondansetron administered subcutaneously with recombinant human hyaluronidase in minipigs and healthy volunteers. Clin Ther. 1 de febrero de 2014;36(2):211-24.
220. Shpilberg O, Jackisch C. Subcutaneous administration of rituximab (MabThera) and trastuzumab (Herceptin) using hyaluronidase. Br J Cancer. 17 de septiembre de 2013;109(6):1556-61.
221. Bittner B, Richter WF, Hourcade-Potelleret F, McIntyre C, Herting F, Zepeda ML, et al. Development of a subcutaneous formulation for trastuzumab - nonclinical and clinical bridging approach to the approved intravenous dosing regimen. Arzneimittelforschung. septiembre de 2012;62(9):401-9.
222. Morcos PN, Zhang X, McIntyre C, Bittner B, Rowell L, Hussain Z. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single subcutaneous doses of tocilizumab administered with or without rHuPH20. Int J Clin Pharmacol Ther. julio de 2013;51(7):537-48.
223. Harb G, Lebel F, Battikha J, Thackara JW. Safety and pharmacokinetics of subcutaneous ceftriaxone administered with or without recombinant human hyaluronidase (rHuPH20)

- versus intravenous ceftriaxone administration in adult volunteers. *Curr Med Res Opin.* febrero de 2010;26(2):279-88.
224. Thomas JR, Wallace MS, Yocum RC, Vaughn DE, Haller MF, Flament J. The INFUSE-Morphine study: use of recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) to enhance the absorption of subcutaneously administered morphine in patients with advanced illness. *J Pain Symptom Manage.* noviembre de 2009;38(5):663-72.
225. Zhang J, Krishnan R, Arnold CS, Mattsson E, Kilpatrick JM, Bantia S, et al. Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors. *Med Chem Shariqah United Arab Emir.* noviembre de 2006;2(6):545-53.
226. Bantia S, Zhang J, Wilson R, et al. BCX4161, a small molecule orally bioavailable plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema [P756]. San Antonio TX USA [Internet]. 2013 [citado 16 de diciembre de 2016]; Disponible en: <http://www.biocryst.com/PDFs/BCX4161%20poster%20AAAAI%202013%20Final%206Feb13.pdf>
227. Sexton D, Faucette R, Viswanathan M, Kastropeli N, Kopacz K, Conley G, et al. Discovery and Characterization of a Fully Human Monoclonal Antibody Inhibitor of Plasma Kallikrein for the Treatment of Plasma Kallikrein-Mediated Edema. *J Allergy Clin Immunol.* 1 de febrero de 2013;131(2):AB32.
228. Kenniston JA, Sexton DJ, Martik D, et al. Discovery and characterization of a highly specific antibody inhibitor of plasma kallikrein [P1067]. *Annual Meeting of the American Society of Hematology*; 2013;
229. Chyung Y, Vince B, Iarrobino R, Sexton D, Kenniston J, Faucette R, et al. A phase 1 study investigating DX-2930 in healthy subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* octubre de 2014;113(4):460-466.e2.
230. Larsson M, Rayzman V, Nolte MW, Nickel KF, Björkqvist J, Jämsä A, et al. A factor XIIa inhibitory antibody provides thromboprotection in extracorporeal circulation without increasing bleeding risk. *Sci Transl Med.* 5 de febrero de 2014;6(222):222ra17.
231. CSL - Limited R&D and Operational Briefings [Internet]. [citado 15 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.csl.com.au/investors/briefings-presentations/operational-briefing.htm>
232. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 59th WMA General Assembly, Seoul, Korea, October 2008. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>.
233. Santesmases Mestre M. DYANE versión 4: diseño y análisis de encuestas en investigación social y de mercados. Madrid. Pirámide Ediciones, 2009. ISBN: 978-84-368-2296-0.



234. Casas Anguita J, Repullo Labrador JR, Donado Campos J. La encuesta como técnica de investigación. Elaboración de cuestionarios y tratamiento estadístico de los datos (I). Aten Primaria. 2003;31(8):527-38.
235. Cordero Escobar I, Pérez Calleja L, Pérez Martínez G. Influencia del riesgo en las complicaciones postanestésicas. Rev Cub Anest Rean 2007; 6:34-49.
236. Sierra Bravo R. Técnicas de Investigación Social. Teoría y ejercicios. (novena edición) Madrid: Ed. Paraninfo. 1994. ISBN: 978-84-283-1548-7.
237. Epi Info Version 6: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention, USA, 1994.
238. Marrugat J, Vila J, Pavesi M, Sanz F. Estimación del tamaño de la muestra en la investigación clínica y epidemiológica. Med Clin (Barc) 1998;111:267-76.
239. Lwanga SK, Lemeshow S. Determinación del tamaño de las muestras en los estudios sanitarios: Manual práctico. Geneve: OMS, 1991. ISBN: 978-92-435-4405-2.
240. Stevens-Smith SS. Mathematics, measurement and psychophysics. En: Stevens-Smith SS, editor. Handbook of experimental psychology. J. Wiley & Sons; New York: 1951. pp.1-49.
241. Carmines EG, Zeller RA. Reliability and validity assessment. Quantitative applications in the social sciences. Volumen 17. Newbury Park, London, England: Sage Publications; 1979. ISBN: 978-08-039-1371-4.
242. Hernández R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación. México: McGraw-Hill Interamericana; 2010. ISBN: 978-607-15-0291-9.
243. Visauta Vinacua B. Técnicas de investigación social (T.I): recogida de datos. Barcelona: Promociones y Publicaciones Universitarias, 1989. ISBN 978-84-766-5406-4.
244. Cea D'Ancona MA. Metodología cuantitativa. Estrategias y técnicas de investigación social. Madrid: Editorial Síntesis S.A., 2001. ISBN: 978-84-773-8420-5.
245. Sentís J, Cobo E, Canela J, Pardell H. Manual de bioestadística. Barcelona: Elsevier España, S.L.U., 2003. ISBN: 978-84-458-2196-1.
246. Lukas Mújika JF. Análisis de ítems y de tests con IteMan. Zarautz: Servicio Editorial Universidad del País Vasco, 1998. ISBN: 978-84-837-3027-0.
247. Gay Escoda C, Berini Aytés. Cosme Gay E. Comunicaciones mucosinusales (capítulo 27). En: . Tratado de Cirugía Bucal. Tomo I. 831-78. p.
248. Código de tratamientos, actos dentales y nomenclátor. Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España. [Internet]. Disponible en: <http://www.consejodontistas.es/pdf/glosario.pdf>.

249. Amat Muñoz P, Bernal Valls G, Doñate Oliver F, Ferres Torres R, Lancho Alonso JL, Muñoz Barragán L, et al. Capítulo 72. Boca y faringe como primer tramo del tubo digestivo. En: Anatomía humana funcional y aplicativa. Amat Muñoz P. 4a edición. Espaxs SA,; 1990. p. 800-809.
250. Meechan JG. Effective topical anesthetic agents and techniques. *Dent Clin North Am.* octubre de 2002;46(4):759-66.
251. Meechan JG. Intraoral topical anesthesia. *Periodontol 2000.* 2008;46:56-79.
252. Ogle OE, Mahjoubi G. Local anesthesia: agents, techniques, and complications. *Dent Clin North Am.* enero de 2012;56(1):133-148, ix.
253. Reed KL, Malamed SF, Fonner AM. Local anesthesia part 2: technical considerations. *Anesth Prog.* 2012;59(3):127-136; quiz 137.
254. Moore PA, Cuddy MA, Cooke MR, Sokolowski CJ. Periodontal ligament and intraosseous anesthetic injection techniques: alternatives to mandibular nerve blocks. *J Am Dent Assoc* 1939. septiembre de 2011;142 Suppl 3:13S-8S.
255. Chee W, Jivraj S. Impression techniques for implant dentistry. *Br Dent J.* 7 de octubre de 2006;201(7):429-32.
256. Daoudi MF, Setchell DJ, Searson LJ. A laboratory investigation of the accuracy of the repositioning impression coping technique at the implant level for single-tooth implants. *Eur J Prosthodont Restor Dent.* marzo de 2003;11(1):23-8.
257. Daoudi MF, Setchell DJ, Searson LJ. An evaluation of three implant level impression techniques for single tooth implant. *Eur J Prosthodont Restor Dent.* marzo de 2004;12(1):9-14.
258. Miyashita H, Worthington HV, Qualtrough A, Plasschaert A. Pulp management for caries in adults: maintaining pulp vitality. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD004484.
259. Fuks AB. Terapia pulpar para dientes temporales y permanentes jóvenes y conceptos actuales en odontopediatría restauradora. 2001; 341-53.
260. Villena H. Endodoncia Pediátrica, 2da ed. Lima-Perú 2005.
261. Cleghorn BM, Christie WH, Dong CCS. The root and root canal morphology of the human mandibular second premolar: a literature review. *J Endod.* septiembre de 2007;33(9):1031-7.
262. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1986;1(1):11-25.
263. ten Bruggenkate CM, van der Kwast WA, Oosterbeek HS. Success criteria in oral implantology. A review of the literature. *Int J Oral Implantol.* 1990;7(1):45-51.

264. Mombelli A, Lang NP. Clinical parameters for the evaluation of dental implants. *Periodontol* 2000. febrero de 1994;4:81-6.
265. Lazzara RJ. Managing the soft tissue margin: the key to implant aesthetics. *Pract Periodontics Aesthetic Dent PPAD*. julio de 1993;5(5):81-8.
266. Reikie DF. Restoring gingival harmony around single tooth implants. *J Prosthet Dent*. julio de 1995;74(1):47-50.
267. Lázaro PJ, Herrero M, Aranda JJ, Herrero F. Enfoque periodontal de la segunda fase quirúrgica (II): Proceso de toma de decisiones en los tejidos blandos periimplantarios. *Periodoncia*. 1999;9:369-80.
268. Hurzeler MB, Dietmar W. Peri-implant tissue management: Optimal timing for an aesthetic result. *Pract Periodont Aesthet Dent* 1996;8:857-69.
269. Bahat O, Fontanesi R, Preston J. Reconstruction of the hard and soft tissues for optimal placement of osseointegrated implants. *Int J Periodont Rest Dent* 1993;13:255-75.
270. Seibert JS. Reconstruction of deformed, partially edentulous ridges, using full thickness onlay grafts. Part I. Technique and wound healing. *Compend Contin Educ Dent*. octubre de 1983;4(5):437-53.
271. Langer B, Langer L. Subepithelial connective tissue graft technique for root coverage. *J Periodontol*. diciembre de 1985;56(12):715-20.
272. Bahat O, Fontanesi RV, Preston J. Reconstruction of the hard and soft tissues for optimal placement of osseointegrated implants. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1993;13(3):255-75.
273. Reiser GM, Dornbush JR, Cohen R. Initiating restorative procedures at the first-stage implant surgery with a positional index: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1992;12(4):278-93.
274. Llobel A, Lobel E. Modificación de los tejidos blandos periimplantarios: actuación en los estadios quirúrgicos I y II. *Periodoncia*. 1994;4:27-37.
275. Tinti C, Parma-Benfenati S. Coronally positioned palatal sliding flap. *Int J Periodontics Restorative Dent*. junio de 1995;15(3):298-310.
276. Pujol JD, Mirabet ER. Técnica del conjuntivo alveolar en los implantes de dientes unirradiculares. *Periodoncia Soc Esp Periodoncia*. 1999;9(3):183-94.
277. Rosenquist B. A comparison of various methods of soft tissue management following the immediate placement of implants into extraction sockets. *Int J Oral Maxillofac Implants*. febrero de 1997;12(1):43-51.
278. Becker W, Becker BE. Guided tissue regeneration for implants placed into extraction sockets and for implant dehiscences: surgical techniques and case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1990;10(5):376-91.

279. Chen ST, Dahlin C. Connective tissue grafting for primary closure of extraction sockets treated with an osteopromotive membrane technique: surgical technique and clinical results. *Int J Periodontics Restorative Dent.* agosto de 1996;16(4):348-55.
280. Landsberg CJ. Socket seal surgery combined with immediate implant placement: a novel approach for single-tooth replacement. *Int J Periodontics Restorative Dent.* abril de 1997;17(2):140-9.
281. Hurtado IA, Felechosa AS, Avelló CG, Collar MM, Lobo JMT, Villa LM. Cirugía de sellado alveolar combinada con la colocación inmediata de implantes. Caso clínico. *Periodoncia Soc Esp Periodoncia.* 1999;9(4):275-82.
282. Nemcovsky CE, Moses O, Artzi Z. Interproximal papillae reconstruction in maxillary implants. *J Periodontol.* febrero de 2000;71(2):308-14.
283. Hertel RC, Blijdorp PA, Kalk W, Baker DL. Stage 2 surgical techniques in endosseous implantation. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1994;9:273-8.
284. Jaffin RA. Fundamentos biológicos y clínicos para la operación de segunda fase y la conservación. *Clin Odont Norteamérica.* 1989;33:699-716.
285. Abrams L. Augmentation of the deformed residual edentulous ridge for fixed prosthesis. *Compend Contin Educ Gen Dent.* junio de 1980;1(3):205-13.
286. Scharf DR, Tarnow DP. Modified roll technique for localized alveolar ridge augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1992;12(5):415-25.
287. Palacci P. Peri-implant soft tissue management: Papilla regeneration technique. En: *Optimal implant positioning & soft tissue management for the Branemark system.* Berlin: Quintessence Books.; 1995. p. 59-70.
288. Schroeder A, van der Zypen E, Stich H, Sutter F. The reactions of bone, connective tissue, and epithelium to endosteal implants with titanium-sprayed surfaces. *J Maxillofac Surg.* febrero de 1981;9(1):15-25.
289. Nevins M. Attached gingiva--mucogingival therapy and restorative dentistry. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1986;6(4):9-27.
290. Wennström JL, Bengazi F, Lekholm U. The influence of the masticatory mucosa on the peri-implant soft tissue condition. *Clin Oral Implants Res.* marzo de 1994;5(1):1-8.
291. Steenberghe D van. Periodontal aspects of osseointegrated oral implants modum Brånemark. *Dent Clin North Am.* 1 de abril de 1988;32(2):355-70.
292. Price R, Price D. Restauración estética del implante dental de un solo diente utilizando un injerto de tejido conectivo subepitelial: informe de un caso con tres años de seguimiento. 1999;19:93-101.
293. Rapley JW, Mills MP, Wylam J. Soft tissue management during implant maintenance. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1992;12(5):373-81.

294. Amat Muñoz P, Bernal Valls G, Doñate Oliver F, Ferres Torres R, Lancho Alonso JL, Muñoz Barragán L, et al. Capítulo 74: Sensibilidad somática de la cabeza y cuello. Nervio trigémino y ramas sensitivas del plexo cervical. En: Tomo I de Escolar, Anatomía humana funcional y aplicativa. 4a edición. Espaxs SA; p. 817-24.
295. Gow-Gates GA. Mandibular conduction anesthesia: a new technique using extraoral landmarks. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. septiembre de 1973;36(3):321-8.
296. Akinosi JO. A new approach to the mandibular nerve block. Br J Oral Surg. julio de 1977;15(1):83-7.
297. Budenz AW, Osterman SR. A review of mandibular anesthesia nerve block techniques. J Calif Dent Assoc. septiembre de 1995;23(9):27-34.
298. Sitio web del Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España. Código de tratamientos, actos dentales y nomenclátor. Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España [Internet]. 2013. Disponible en: <http://www.consejodentistas.es/pdf/glosario.pdf>
299. Cohen, Stephen. Vías de la Pulpa. 9.<sup>a</sup> ed. Editorial Mosby; 2008.
300. Aqrabawi JA. Outcome of endodontic treatment of teeth filled using lateral condensation versus vertical compaction (Schilder's technique). J Contemp Dent Pract. 15 de febrero de 2006;7(1):17-24.
301. Ingle, JI. Endodoncia. 5.<sup>a</sup> ed. Mc Hraw Hill- Interamericana .; 2004.
302. Leonardo MR. Endodoncia. Tratamiento de conductos radiculares. Principios técnicos y biológicos. Vol. 1 y 2 Artes médicas Latinoamericanas. Sao Paulo, Brasil.; 2005.
303. Tamarit-Borràs M, Delgado-Molina E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Removal of hyperplastic lesions of the oral cavity. A retrospective study of 128 cases. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005;10:151-62.
304. Anneroth G, Sigurdson A. Hyperplastic lesions of the gingiva and alveolar mucosa. A study of 175 cases. Acta Odontol Scand. 1983;41(2):75-86.
305. Blanco A, Blanco J, Suárez M, Álvarez N, Gándara JM. Hiperplasias inflamatorias de la cavidad oral. Estudio clínico e histológico de cien casos (I). Características generales. Av Odontoestomatol 1999;15:553-61.
306. Blanco A, Suárez M, Blanco J, Álvarez N, Gándara JM. Hiperplasias inflamatorias de la cavidad oral. Estudio clínico e histológico de cien casos (II). Características específicas de cada lesión. Av Odontoestomatol 1999;15:563-76.
307. Franco González LM, Contreras Gómez N, Yépez Chamorro EC, Hernández Ortiz M, Murillo García JA, Toro Ramírez JD, et al. Quistes de retención mucosa; una revisión. Revista de la Facultad de Odontología 2005;1;1:23-8.
308. Jensen JL. Superficial mucocoeles of the oral. Am J Dermatopathol. 1990;12:88-92.

309. Pérez Castro L, Yoris Pérez O, Molina Delgado C, Pérez Pernalet C. Quiste de retención mucoso por sialolitiasis en labio superior: Reporte de un caso. *Cienc Odontológica*. junio de 2007;4(1):89-94.
310. Eveson JW. Superficial mucocelos: pitfall in clinical and microscopic diagnosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. septiembre de 1988;66(3):318-22.
311. Jinbu Y, Tsukinoki K, Kusama M, Watanabe Y. Recurrent multiple superficial mucocele on the palate: Histopathology and laser vaporization. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. febrero de 2003;95(2):193-7.
312. Constantinidis J, Steinhart H, Schwerdtfeger K, Zenk J, Iro H. Therapy of invasive mucocelos of the frontal sinus. *Rhinology*. marzo de 2001;39(1):33-8.
313. Gerbino G, Roccia F, Benech A, Caldarelli C. Analysis of 158 frontal sinus fractures: current surgical management and complications. *J Cranio-Maxillofac Surg*. 1 de junio de 2000;28(3):133-9.
314. Mandel L, Kaynar A. Mucocele of the gland of Blandin-Nuhn. *N Y State Dent J*. marzo de 1992;58(3):40-1.
315. Seah YH. Torus palatinus and torus mandibularis: a review of the literature. *Aust Dent J*. 1995;40:318-21.
316. García-García AS, Martínez-González J-M, Gómez-Font R, Soto-Rivadeneira A, Oviedo-Roldán L. Current status of the torus palatinus and torus mandibularis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. marzo de 2010;15(2):e353-360.
317. Gay Escoda C, Berini Aytés L. Tratado de cirugía bucal. Ergon, S.A.. 2015, Majadahonda (Madrid), España. ISBN 978-84-8473-192-4.
318. Gowing NFC. International Histological Classification of Tumours No. 5: Histological Typing of Odontogenic Tumours. Jaw Cysts, and Allied Lesions. *J Clin Pathol*. octubre de 1972;25(10):917.
319. Histological Typing of Odontogenic Tumours | Ivor R.H. Kramer | Springer [Internet]. [citado 9 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.springer.com/la/book/9783540541424>
320. Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D. World Health Organisation classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the head and neck. Lyon IARC; 2005.
321. Reichart PA, Philipsen HP, Sciubba JJ. The new classification of Head and Neck Tumours (WHO) — any changes? *Oral Oncol*. 1 de septiembre de 2006;42(8):757-8.
322. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. TNM Classification of Malignant Tumors. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009.
323. Bascones Martínez A. Tratado de odontología. Madrid: SmithKline Beecham; 1998.
324. Donado M. Patología y técnica. Madrid: Editorial Laval; 1990.



325. Gay Escoda C, Arnabat J. Accidentes y complicaciones de la exodoncia. Madrid: Ergon SA; 1999. 317-52 p.
326. Martín-Granizo R. Manual de cirugía oral y maxilofacial. SECOM; 419-65 p.
327. Santamaría J, Arteagoitia I. Quistes de los maxilares. Bilbao; 1997.
328. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento en cirugía oral y maxilofacial. Tecnographic, SL.; 2004.
329. Capelli M. Autogenous bone graft from the mandibular ramus: a technique for bone augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent.* junio de 2003;23(3):277-85.
330. Brugnami F, Caiazzo A, Leone C. Local intraoral autologous bone harvesting for dental implant treatment: alternative sources and criteria of choice. *Keio J Med.* marzo de 2009;58(1):24-8.
331. Pikos MA. Mandibular block autografts for alveolar ridge augmentation. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* septiembre de 2005;13(2):91-107.
332. Proussaefs P, Lozada J, Kleinman A, Rohrer MD. The use of ramus autogenous block grafts for vertical alveolar ridge augmentation and implant placement: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* abril de 2002;17(2):238-48.
333. D'Addona A, Nowzari H. Intramembranous autogenous osseous transplants in aesthetic treatment of alveolar atrophy. *Periodontol 2000.* 2001;27:148-61.
334. Schwartz-Arad D, Levin L. Multitier technique for bone augmentation using intraoral autogenous bone blocks. *Implant Dent.* marzo de 2007;16(1):5-12.
335. Olate S, Kluppel LE, Chaves Netto HDM, Stabile GAV, Mazzonetto R, Albergaria-Barbosa, JR. Sitios donantes mandibulares en implantología - Una evaluación clínica. *Int J Odontostomat.* 2007;1:121-7.
336. Watzek G, Weber R, Bernhart T, Ulm C, Haas R. Treatment of patients with extreme maxillary atrophy using sinus floor augmentation and implants: preliminary results. *Int J Oral Maxillofac Surg.* diciembre de 1998;27(6):428-34.
337. Chiapasco M, Casentini P, Zaniboni M. Bone augmentation procedures in implant dentistry. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009;24 Suppl:237-59.
338. Chiapasco M, Zaniboni M, Boisco M. Augmentation procedures for the rehabilitation of deficient edentulous ridges with oral implants. *Clin Oral Implants Res.* octubre de 2006;17 Suppl 2:136-59.
339. Pjetursson BE, Tan WC, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation. *J Clin Periodontol.* septiembre de 2008;35(8 Suppl):216-40.
340. Block MS, Kent JN. Maxillary sinus grafting for totally and partially edentulous patients. *J Am Dent Assoc.* 1993;124:139-43.

341. Jovanovic SA, Hunt DR. Élévation localisée de sinus par technique de greffes osseuses: étude rétrospective de 1 à 5. Ans Journal de parodontologie & d'implantologie orale. 1999;18:167-82.
342. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. Int J Oral Maxillofac Implants. 1999;14:529-35.
343. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. J Oral Surg. 1980;38:613-6.
344. Raghoobar GM, Brouwer J, Reintsema H y Van Oort RP. Augmentation of the maxillary sinus floor with autogenous bone for the placement of endosseous implants. J Oral Maxillofac Surg. 1993;(51):1198-203.
345. Hirsch JM, Ericsson I. Maxillary sinus augmentation using mandibular bone grafts and simultaneous installation of implants. A surgical technique. Clin Oral Implants Res. junio de 1991;2(2):91-6.
346. Summers RB. The osteotome technique: Part 3--Less invasive methods of elevating the sinus floor. Compend Newtown Pa. junio de 1994;15(6):698, 700, 702-704 passim; quiz 710.
347. Breinbauer K H, R C, Miguel J, Namoncura C. Técnica de Caldwell-Luc en los últimos 16 años: Revisión de sus indicaciones. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. diciembre de 2008;68(3):247-54.
348. Linuma T, Oosawa H, Haruyama K. Morphology of the inferior nasal meatus. Pract Otol Kyoto. 1982;75.
349. Coleman JR, Duncavage JA. Extended middle meatal antrostomy: the treatment of circular flow. The Laryngoscope. octubre de 1996;106(10):1214-7.
350. Al-Belasy FA. Inferior meatal antrostomy: is it necessary after radical sinus surgery through the Caldwell-Luc approach? J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. mayo de 2004;62(5):559-62.
351. Matheny KE, Duncavage JA. Contemporary indications for the Caldwell-Luc procedure. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. febrero de 2003;11(1):23-6.
352. Morales Puebla JM. Estudio histopatológico de los tumores benignos de glándulas salivares. Universidad de Granada; 2012.
353. Grases F, Santiago C, Simonet BM, Costa-Bauzá A. Sialolithiasis: mechanism of calculi formation and etiologic factors. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. agosto de 2003;334(1-2):131-6.
354. Mimura M, Tanaka N, Ichinose S, Kimijima Y, Amagasa T. Possible etiology of calculi formation in salivary glands: biophysical analysis of calculus. Med Mol Morphol. septiembre de 2005;38(3):189-95.



355. Carreras Martorell CL, Comas Mirabent RB, Fernández Pérez FS, Juan Rodríguez B, Legrá Matos SM. Litiasis del conducto de Wharton en la glándula submaxilar derecha. MEDISAN. 2006;10.
356. Andreasen JO. Lesiones traumáticas de los dientes. 3ª ed. Barcelona: Barcelona Labor; 1984.
357. Jackson IT. Classification and treatment of orbitozigomatic and orbitoethmoid fractures: the place of bone grafting and plate fixation, Clin Plast Surg, 1989;16:77.
358. Markowitz BL et al. Management of the medial canthal tendon in nasoethmoid orbital fractures: the importance of the central fragment in classification and treatment. Plast Reconstr Surg, 2007;120:16S-31S.
359. Rohrich RJ, Hollier LH. Management of frontal sinus fractures. Changing concepts. Clin Plast Surg. enero de 1992;19(1):219-32.
360. Sociedad Andaluza de Cirugía Oral y Maxilofacial. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento en cirugía oral y maxilofacial. 2004 Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Tecnographic, SL.
361. Rohrich RJ, Hollier LH. Management of frontal sinus fractures. Changing concepts. Clin Plast Surg 1992;19:219.
362. De Carolis V, Sciaraffia C, Schulz R, y Andrades P. Cirugía ortognática – Capítulo IX. Universidad de Chile; 2010.
363. Management of temporomandibular disorders. National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. J Am Dent Assoc 1999. noviembre de 1996;127(11):1595-606.
364. 619. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. : Position Paper on TMJ Arthroscopy.
365. Obwegeser HL, Makek MS. Hemimandibular hyperplasia--hemimandibular elongation. J Maxillofac Surg. agosto de 1986;14(4):183-208.
366. Cohen L. MUCOCYTES OF THE ORAL CAVITY. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. marzo de 1965;19:365-72.
367. «Operaciones sobre nariz, boca y faringe (21-29)». En: “Clasificación internacional de los procedimientos (quirúrgicos y diagnósticos): Actualización de la ICD-9-CM FY02 del CDC 2002.
368. Plasencia E, García-Izquierdo F, Puente-Rodríguez M. Edad de emergencia y secuencias polimórficas de la dentición permanente en una muestra de población de Asturias. RCOE 2005;10:31-42.

369. Bruna del Cojo M. Estudio cronológico y eruptivo de la dentición permanente en una muestra de la Comunidad de Madrid. [Tesis Doctoral] Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid, 2011.
370. Caballero T. Efficacy assessments in randomized controlled studies of acute therapy for hereditary angioedema. *J Clin Immunol.* diciembre de 2012;32(6):1204-12.
371. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc.* octubre de 2010;31(5):407-14.
372. Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy Asthma Proc Off J Reg State Allergy Soc.* febrero de 2014;35(1):47-53.
373. Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren C-F, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc Off J Reg State Allergy Soc.* abril de 2014;35(2):185-90.
374. Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Zanichelli A, et al. Analysis of characteristics associated with reinjection of icatibant: Results from the icatibant outcome survey. *Allergy Asthma Proc Off J Reg State Allergy Soc.* septiembre de 2015;36(5):399-406.
375. Bonner N, Abetz-Webb L, Renault L, Caballero T, Longhurst H, Maurer M, et al. Development and content validity testing of a patient-reported outcomes questionnaire for the assessment of hereditary angioedema in observational studies. *Health Qual Life Outcomes.* 2015;13:92.
376. McMillan CV, Speight J, Relan A, Bellizzi L, Haase G, Cicardi M. Content validity of visual analog scales to assess symptom severity of acute angioedema attacks in adults with hereditary angioedema: an interview study. *The Patient.* 2012;5(2):113-26.
377. Vernon MK, Rentz AM, Wyrwich KW, White MV, Grienemberger A. Psychometric validation of two patient-reported outcome measures to assess symptom severity and changes in symptoms in hereditary angioedema. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* septiembre de 2009;18(7):929-39.
378. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Champion M, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 5 de agosto de 2010;363(6):523-31.
379. Gómez-Traseira C, Pérez-Fernández E, López-Serrano MC, García-Ara MC, Pedrosa M, López-Trascasa M, et al. Clinical Pattern and Acute and Long-term Management of

- Hereditary Angioedema Due to C1-Esterase Inhibitor Deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(5):358-64.
380. Bygum A, Fagerberg CR, Ponard D, Monnier N, Lunardi J, Drouet C. Mutational spectrum and phenotypes in Danish families with hereditary angioedema because of C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* enero de 2011;66(1):76-84.
381. Aabom A, Andersen KE, Perez-Fernández E, Caballero T, Bygum A. Health-related quality of life in Danish patients with hereditary angioedema. *Acta Derm Venereol.* febrero de 2015;95(2):225-6.
382. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy.* octubre de 2012;67(10):1289-98.
383. Prior N, Remor E, Gómez-Traseira C, López-Serrano C, Cabañas R, Contreras J, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for adult patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (HAE-QoL): Spanish multi-centre research project. *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10:82.
384. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J.* diciembre de 2012;5(12):182-99.
385. Farkas H, Gyeney L, Gidófalvy E, Füst G, Varga L. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* abril de 1999;57(4):404-8.
386. Pence HL, Evans R, Guernsey LH, Gerhard RC. Prophylactic use of epsilon aminocaproic acid for oral surgery in a patient with hereditary angioneurotic edema. *J Allergy Clin Immunol.* mayo de 1974;53(5):298-302.
387. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* julio de 2011;112(1):58-64.
388. Grant JA, White MV, Li HH, Fitts D, Kalfus IN, Uknis ME, et al. Preprocedural administration of nanofiltered C1 esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc Off J Reg State Allergy Soc.* agosto de 2012;33(4):348-53.
389. Aygören-Pürsün E, Martinez Saguer I, Kreuz W, Klingebiel T, Schwabe D. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II--the natural history. *Allergy.* agosto de 2013;68(8):1034-9.

390. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Nébenführer Z, Temesszentandrás G, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor--a long-term survey. *Allergy*. diciembre de 2012;67(12):1586-93.
391. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc Off J Reg State Allergy Soc*. diciembre de 2012;33 Suppl 1:S145-156.
392. Riedl MA, Lumry WR, Li HH, Craig TJ, Fitts D, Kalfus I, et al. Nanofiltered C1 esterase inhibitor for treatment of laryngeal attacks in patients with hereditary angioedema. *Am J Rhinol Allergy*. diciembre de 2013;27(6):517-21.
393. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid: preoperative prophylactic therapy for patients with hereditary angioneurotic edema. *J Allergy Clin Immunol*. julio de 1977;60(1):38-40.
394. Crosher R. Intravenous tranexamic acid in the management of hereditary angio-oedema. *Br J Oral Maxillofac Surg*. diciembre de 1987;25(6):500-6.
395. Leimgruber A, Jaques WA, Spaeth PJ. Hereditary angioedema: uncomplicated maxillofacial surgery using short-term C1 inhibitor replacement therapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1993;101(1):107-12.
396. Langton D, Weiner J, Fary W. C1-esterase inhibitor concentrate prevents upper airway obstruction in hereditary angio-oedema. *Med J Aust*. 21 de marzo de 1994;160(6):383-4.
397. Cicardi M, González-Quevedo T, Caballero T, Bork K, Williams A. DX-88 a recombinant inhibitor of human plasma kallikrein. Efficacy and safety in hereditary and acquired angioedema. *Mol Immunol*. 2003;40:197-8.
398. Hardie J, Ringland T, Yang WH, Wagner V. Potentially fatal hereditary angioedema: a review and case report. *J Can Dent Assoc*. diciembre de 1990;56(12):1096-9.
399. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. septiembre de 2004;114(3):629-37.
400. Leimgruber A, Jaques WA, Spaeth PJ. Hereditary angioedema: uncomplicated maxillofacial surgery using short-term C1 inhibitor replacement therapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1993;101(1):107-12.
401. Degroote DF, Smith GL, Huttula GS. Acute airway obstruction following tooth extraction in hereditary angioedema. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. enero de 1985;43(1):52-4.

402. Van Sickels NJ, Hunsaker RB, Van Sickels JE. Hereditary angioedema: treatment, management, and precautions in patients presenting for dental care. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* febrero de 2010;109(2):168-72.
403. Martínez-Saguer I, Müller W, Pürsün EA, Rusicke E, Stoll H, Klarmann D, et al. Pharmacokinetic parameters of C1-inhibitor concentrate in 40 patients with hereditary angio-oedema (HAE) – a prospective study. *Haemophilia*, 2002; 8: 574.
404. Maves KK, Weiler JM. Tonsillectomy in a patient with hereditary angioedema after prophylaxis with C1 inhibitor concentrate. *Ann Allergy.* noviembre de 1994;73(5):435-8.
405. Prior Gómez N. Desarrollo y validación del HAE-QoL (cuestionario específico de calidad de vida relacionada con la salud para pacientes adultos con Angioedema hereditario por déficit del inhibidor de la C1 esterasa). Tesis Doctoral. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. 2015.
406. European Medicines Agency. Cinryze—assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/001207. [cited 2013 Nov 13]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001207/WC500108898.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001207/WC500108898.pdf).
407. European Medicines Agency. Cinryze 500 Units powder and solvent for solution for injection. Summary of product characteristics. [cited 2013 Nov 13]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001207/WC500108895.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001207/WC500108895.pdf).
408. Martinez-Saguer I, Cicardi M, Suffritti C, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, Stoll H, et al. Pharmacokinetics of plasma-derived C1-esterase inhibitor after subcutaneous versus intravenous administration in subjects with mild or moderate hereditary angioedema: the PASSION study. *Transfusion (Paris)*. junio de 2014;54(6):1552-61.
409. Brackertz D, Isler E, Kueppers F. Half-life of C1INH in hereditary angioneurotic oedema (HAE). *Clin Allergy.* marzo de 1975;5(1):89-94.
410. Agostoni A, Cicardi M, Martignoni GC, Bergamaschini L, Marasini B. Danazol and stanazolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* enero de 1980;65(1):75-9.
411. Castro-Magana M, Cheruvanky T, Collipp PJ, Ghavami-Maibodi Z, Angulo M, Stewart C. Transient adrenogenital syndrome due to exposure to danazol in utero. *Am J Dis Child* 1960. noviembre de 1981;135(11):1032-4.
412. Schwartz R. Ambiguous genitalia in a term female infant due to exposure to danazol in utero. *Am J Dis Child* 1960. mayo de 1982;136(5):474.

413. Zotter Z, Veszeli N, Csuka D, Varga L, Farkas H. Frequency of the virilising effects of attenuated androgens reported by women with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:205.
414. Zurlo JJ, Frank MM. The long-term safety of danazol in women with hereditary angioedema. *Fertil Steril.* julio de 1990;54(1):64-72.
415. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Hack E, Agostoni G, Agostoni A. Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol.* abril de 1991;87(4):768-73.
416. Busse P, Bygum A, Edelman J, Lumry W, Machnig T, Martinez-Saguer I, et al. Safety of C1-esterase inhibitor in acute and prophylactic therapy of hereditary angioedema: findings from the ongoing international Berinert patient registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* abril de 2015;3(2):213-9.
417. Berinert. Monografía de Producto. Datos archivados, CSL Behring 2008. URL disponible en:  
[http://www.cslbehring.es/docs/377/506/Berinert%20Global%20Monograph%20Content%20segmentat\\_ES\\_HQ.pdf](http://www.cslbehring.es/docs/377/506/Berinert%20Global%20Monograph%20Content%20segmentat_ES_HQ.pdf).
418. Barber Pérez P, González López-Valcárcel B, Suárez Vega R. Oferta y necesidades de especialistas médicos en España 2010-2025. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Gobierno de España 2011.
419. Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* junio de 2013;131(6):1491-3.
420. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A, Keith P, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol.* 2014;10(1):50.
421. Baeza ML, Caballero Molina T, Crespo Diz C, González-Quevedo null, Guilarte Clavero M, Hernández Fernández de Rojas D, et al. [Algorithm for diagnosis and treatment of hereditary angioedema as a tool for management]. *Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp.* diciembre de 2013;37(6):521-9.
422. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* febrero de 2017;72(2):300-13.
423. Frank MM, Zuraw B, Banerji A, Bernstein JA, Craig T, Busse P, et al. Management of Children With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *Pediatrics.* noviembre de 2016;138(5).

424. Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R, Obtulowicz K, Machnig T, Moldovan D, et al. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. febrero de 2013;24(1):54-60.
425. Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, Davis-Lorton M, Fitts D, Kalfus IN, et al. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. *J Pediatr*. mayo de 2013;162(5):1017-1022-2.
426. Frank MM. Update on preventive therapy (prophylaxis) for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. noviembre de 2013;33(4):495-503.
427. Senaratne KT, Cottrell AM, Prentice RI. Successful perioperative management of a patient with C1 esterase inhibitor deficiency with a novel bradykinin receptor B2 antagonist. *Anaesth Intensive Care*. mayo de 2012;40(3):523-6.





## **(VIII) Comunicaciones, artículos y capítulos derivados de la tesis doctoral**





XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

Palacio de Congresos de Valencia  
Del 25 al 28 de Octubre de 2006

**DIPLOMA**

A favor de Jesús Jurado Palomo; Teresa Caballero Molina; Jesús Manuel Muñoz Caro; María Pedrosa Delgado; Mario Bulnes Rodríguez; María Concepción López Serrano

por haber presentado como comunicación oral el trabajo titulado:

***“Procedimientos odontostomatológicos en pacientes con angioedema hereditario por deficiencia de C1-Inhibidor.”***

en el “XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica”,  
celebrado en Valencia, del 25 al 28 de octubre de 2006

Dr. Antonio Peláez Hernández  
Presidente de la SEAIC

Dra. M<sup>a</sup> Victoria Cardona Dahl  
Coordinadora Comité Científico

Dra. Marta Orta Martiartu  
Coordinadora Comité Científico

RECONOCIDO DE INTERÉS SANITARIO

seaic  
Sociedad Española de  
Alergología e Inmunología Clínica

VALENCIA 2006

## ARTÍCULOS:

- Caballero Molina T, Pedrosa Delgado M, Jurado Palomo J, López Serrano MC. Deficiencias inmunitarias en la consulta de alergología: actualización en el tratamiento del angioedema hereditario. J Investig Allergol Clin Immunol 2006; Supplement 2: 29-36.
- Caballero Molina T, Cabañas Moreno R, Jurado Palomo J, Prior Gómez N, Pedrosa Delgado, Larco Sousa JI, MC López Serrano MC. Nuevos tratamientos del angioedema por déficit de C1 inhibidor. J Investig Allergol Clin Immunol 2007; Supplement 3: 6-9.
- Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, González-Quevedo T, Guilarte M, Jurado-Palomo J, Larco JI, López-Serrano MC, López-Trascasa M, Marcos C, Muñoz-Caro JM, Pedrosa M, Prior N, Rubio M, Sala-Cunill A. Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part I. Classification, Epidemiology, Pathophysiology, Genetics, Clinical Symptoms, and Diagnosis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21:333-47.
- Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, González-Quevedo T, Guilarte M, Jurado-Palomo J, Larco JI, López-Serrano MC, López-Trascasa M, Marcos C, Muñoz-Caro JM, Pedrosa M, Prior N, Rubio M, Sala-Cunill A. Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part II. Treatment, follow-up and special situations. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21:422-41.
- Jurado-Palomo J, Muñoz-Caro JM, López-Serrano MC, Prior N, Cabañas R, Pedrosa M, Burgueño M, Caballero T. Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. J Investig Allergol Clin Immunol. 2013;23:1-6.
- Pedrosa M, T Lobera T, Panizo C, Jurado J, Caballero T. Long-term Prophylaxis With C1-Inhibitor Concentrate in Patients With Hereditary Angioedema. J Investig Allergol Clin Immunol 2014;24:271-3.

#### **CAPÍTULOS DE LIBRO:**

- López Serrano MC, Jurado Palomo J, Caballero Molina MT. Actualización en angioedema: del C1 Inhibidor a la Bradicinina. En: Sesiones Interhospitalarias de la Sociedad de Madrid – Castilla La Mancha de Alergología e Inmunología Clínica. Nº 19. Curso 2009-2010. Ed. Aula Médica S.A. 2011; 443-9. Depósito legal: CR.139-2011, ISBN: 978-84-7885-527-8.
- Jurado Palomo J, Caballero Molina MT, López Serrano MC. Casos clínicos en angioedema inducido por Bradicinina. En: Sesiones Interhospitalarias de la Sociedad de Madrid – Castilla La Mancha de Alergología e Inmunología Clínica. Nº 19. Curso 2009-2010. Ed. Aula Médica S.A. 2011; 473-85. Depósito legal: CR.139-2011, ISBN: 978-84-7885-527-8.

- Jurado Palomo J, Vicario Espinosa C, Sánchez Ramírez N, Caballero Molina MT. Terapia intensiva con concentrado plasmático de C1 inhibidor en paciente con angioedema hereditario durante cirugía cervical. En: Sesiones Interhospitalarias de la Sociedad de Madrid – Castilla La Mancha de Alergología e Inmunología Clínica. Nº 22. Curso 2012-2013. Ed. Aula Médica S.A. 2014; 371-81. Depósito legal: M-28298-2014, ISBN: 978-84-7885-582-7.
- López Serrano MC, Jurado Palomo J, Lluncor Salazar. Introducción, concepto e historia del angioedema. En: Angioedema. Caballero Molina T, Cabañas Moreno R (Ed.) Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L. (Majadahonda). 2016; 1-14. ISBN: 978-84-944977-0-4.
- Jurado-Palomo J, Caballero T. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1 inhibitor: management of maxillofacial and dental-oral procedures. En: Urticaria and angioedema. ISBN: 978-953-51-5310-8. InTech Editorial (en prensa).
- Jurado-Palomo J, Bobolea I, Vlasea AD, Caballero T. Bradykinin-mediated angioedema across the history. En: Urticaria and angioedema. ISBN: 978-953-51-5310-8. InTech Editorial (en prensa).
- Jurado-Palomo J, Caballero T. Pathophysiology of Bradykinin-mediated angioedema: the role of the complement system. En: Urticaria and angioedema. ISBN: 978-953-51-5310-8. InTech Editorial (en prensa).



## Simposio I. Deficiencias inmunitarias en la consulta de alergología

### Actualización en el tratamiento del angioedema hereditario

T Caballero Molina, M Pedrosa Delgado,  
J Jurado Palomo, MC López Serrano

Servicio de Alergia, Hospital Universitario La Paz, Madrid

#### Introducción

La deficiencia hereditaria de la proteína C1 inhibidor (C1INH) funcionalmente activa es una inmunodeficiencia primaria que se traduce en la presencia de ataques de angioedema (hinchazón subcutáneo o mucoso) [1]. En España se estima una prevalencia mínima de 1,09/100000 habitantes [2].

Los tratamientos disponibles se dividen en 3 grandes áreas: 1) tratamiento de los ataques agudos, 2) prevención a largo plazo de los ataques agudos y 3) profilaxis a corto plazo previa a procedimientos que puedan potencialmente desencadenar ataques.

En general, existe una carencia de estudios doble ciego controlados con placebo, por lo que en 2003 se acordó un documento de consenso [3].

#### Tratamiento de los ataques agudos

No responden al tratamiento con adrenalina, antihistamínicos o esteroides [4].

Los edemas de extremidades son generalmente no dolorosos y autolimitados y por lo tanto no suelen requerir tratamiento agudo, aunque episodios severos de pies o de la mano dominante pueden tratarse.

El edema laríngeo puede producir asfixia y muerte, por lo que debe ser tratado y requiere hospitalización para realizar una monitorización adecuada de la permeabilidad de la vía aérea y realizar intubación orofaríngea o traqueostomía si se precisara [5].

Los ataques agudos abdominales se presentan frecuentemente con dolor severo, náuseas y vómitos y requieren tratamiento [6, 7]. Se pueden producir fenómenos de tercer espacio por la extravasación de líquidos durante el ataque abdominal. Es importante la administración de líquidos intravenosos y el control del dolor y las náuseas con analgésicos y antieméticos. Cada episodio de dolor abdominal debe evaluarse individualmente, con especial atención a aquéllos en que el dolor tenga características diferentes o aquéllos que asocian fiebre, leucocitosis y aumento de VSG.

El tratamiento de elección en las crisis es la administración de concentrado de C1INH (phC1INH) parcialmente purificado de una mezcla de plasma humano [3, 7, 8]. Se ha comprobado su eficacia en dos ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo [9]. Los episodios comienzan a ceder en menos de 30 minutos en el 69% de los pacientes y en menos de 4 horas en el 95% [9], siendo más rápida la respuesta en los episodios de mucosas que en los de localización en extremidades y cuanto más precoz es su administración. Actualmente en España disponemos de Berinert-P® (ZLB-Behring, Malburg, Alemania), importado a través de Medicamentos Extranjeros. Son viales de 10 ml con 500 U de C1INH (1 Unidad corresponde a la actividad de C1INH que está presente en 1 ml de plasma humano normal). Se administran entre 500-1500 UI intravenosas, según el peso del paciente [3]. Su duración de acción es de 2-5 días.

El riesgo de transmisión de enfermedades con los preparados actuales es bajo. La selección de donantes, junto a los procedimientos de inactivación vírica, han disminuido la tasa de transmisión de hepatitis C [10]. Con Berinert-P® no se ha descrito ningún caso de transmisión de hepatitis C [11]. Asimismo, no se ha descrito ningún caso de transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana con ninguno de los preparados de phC1INH [10, 11].

El uso de plasma fresco congelado (PFC) está discutido porque existe un riesgo teórico y demostrado de que pueda empeorar un angioedema agudo al repleccionar proteasas plasmáticas y sustratos implicados en la generación de péptidos que median el angioedema [3, 4]. Por otro lado, el PFC es una posible fuente de transmisión de infecciones virales [1, 8] y en algunos pacientes puede existir el riesgo de producir una sobrecarga de volumen.

Como alternativa, cuando no se dispone de phC1INH, se puede utilizar ácido tranexámico (Anchafibrin®) intravenoso 500-1000 mg cada dos horas o ácido épsilon-amino-caproico (Caproamín®) 8 g intravenosos durante 4 horas y posteriormente 16 g/día, de la forma más precoz posible, pero no existe suficiente evidencia publicada que lo apoye.

Es aconsejable que los pacientes dispongan de phC1INH en el domicilio. De este modo pueden autoadministrarse el fármaco o acudir con el mismo al centro sanitario más cercano para su administración. Este hecho disminuye el riesgo de un desenlace fatal secundario a un retraso en el inicio del tratamiento y aumenta la autonomía de estos pacientes [3, 7, 12, 13].

## Profilaxis a largo plazo

La indicación de iniciar tratamiento profiláctico a largo plazo debe ser individualizada y se basa en la frecuencia, severidad, localización, impacto sobre la calidad de vida y accesibilidad del paciente al tratamiento adecuado [7]. En general, cuando el paciente presenta más de un ataque mensual, más de un ataque trimestral significativo o un único episodio de localización laríngea [7].

Se usan fundamentalmente antifibrinolíticos y andrógenos atenuados. En casos severos resistentes a estos tratamientos puede utilizarse phC1INH.

## Andrógenos atenuados

Producen un aumento de los niveles de C1INH, C4 y C2 [14-16]. Se utilizan danazol (50-600 mg/día) y estanozolol (1-6 mg/día), dos andrógenos atenuados, 17- $\alpha$ -alquilados, y con biodisponibilidad oral, habiéndose demostrado su eficacia [4, 14-17].

Los diferentes efectos secundarios descritos pueden verse en la Tabla I [18-21]. Están relacionados con la dosis, siendo los más importantes la hepatotoxicidad y la virilización [19]. Los efectos secundarios descritos en pacientes con AEH tratados a largo plazo son generalmente leves y menos frecuentes de lo esperado [19]. Sin embargo, en la última década se han descrito los 3 primeros casos de adenomas hepáticos en pacientes con AEH

tratados durante más de diez años con dosis elevadas de danazol [20] y un caso de hepatocarcinoma [21].

En algunas series se ha objetivado una eficacia algo mayor de estanozolol sobre danazol y una menor frecuencia de efectos secundarios de estanozolol frente a danazol, en cuanto a irregularidades menstruales y aumento de peso [19].

El beneficio sintomático se alcanza generalmente con dosis inferiores a las necesarias para normalizar las cifras de C4, C1INH y por lo tanto el ajuste de dosis debe basarse en la mejoría clínica y no en la normalización de los valores del laboratorio. Recientemente se han publicado pautas detalladas para iniciar el tratamiento y disminuir las dosis [3]. La pauta de mantenimiento puede ser en días o ciclos alternos para reducir los efectos secundarios [16].

En el AEH los andrógenos atenuados son mucho más eficaces que los antifibrinolíticos (97% versus 28%) [4]. Por lo tanto, son el tratamiento de elección en pacientes con la forma hereditaria I o II [3, 4, 7], salvo que exista contraindicación (Tabla II) [18].

## Antifibrinolíticos

Su eficacia se ha comprobado en ensayos clínicos doble ciego [22, 23], pero es menor que la de los andrógenos atenuados [4]. Se reservan para aquellos pacientes que no toleran los andrógenos atenuados o presentan contraindicaciones para su administración. Se pueden utilizar ácido épsilon-amino-caproico (EACA) (1 gramo 3-4 veces al día) o ácido tranexámico (500-1000 mg cada 8 horas) por vía oral.

No se producen cambios en los niveles de C2, C4 o C1INH. El mecanismo de acción no se conoce totalmente, pero se cree que depende de su actividad antiplasmina, con una disminución de la liberación de mediadores vasoactivos [24].

Tabla I. Efectos secundarios de los andrógenos atenuados.

<b>Actividad hormonal residual</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Seborrea</li><li>• Acné</li><li>• Hirsutismo</li><li>• Profundización de la voz</li><li>• Disminución del tamaño del pecho</li><li>• Síntomas vasomotores</li><li>• Menstruación irregular</li><li>• Disminución de la libido</li><li>• Virilización de fetos, niños, mujeres</li><li>• Aumento de peso</li></ul>
<b>Alquilación en posición 17<math>\alpha</math></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hepatotoxicidad: necrosis, colestasis, neoplasias hepatocelulares</li></ul>
<b>Otros</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alteraciones lipoproteicas: aumento del riesgo de aterogénesis</li><li>• Elevación de CPK</li><li>• Hipertensión arterial</li><li>• Aumento de eritropoyesis: elevación de hematocrito, hemoglobina</li><li>• Cistitis hemorrágica</li><li>• Alteraciones del comportamiento (agresividad,...)</li></ul>



Tabla II. Contraindicaciones del uso de andrógenos atenuados.

- Niños
- Mujeres embarazadas
- Mujeres con cáncer de mama
- Varones con carcinoma de próstata o mama
- Pacientes con síndrome nefrótico
- Pacientes con alteraciones significativas de la función hepática

Se han descrito algunos casos de necrosis muscular extensa y más frecuentemente elevaciones transitorias de creatinfosfocinasa y aldolasa asociadas a dolor muscular, debilidad y astenia en pacientes recibiendo EACA y menos frecuentemente con ácido tranexámico. Se aconseja realizar un control oftalmológico para descartar daños en la retina [12].

Por otro lado, existe un aumento teórico del riesgo de trombosis [4] asociado a su acción antifibrinolítica, pero no hay publicada suficiente evidencia científica del mismo [7, 12]. Sin embargo, debe suspenderse previo a determinadas intervenciones quirúrgicas de una forma individualizada.

### Tratamiento de reemplazo con C1INH humano plasmático purificado (phC1INH)

En algunos pacientes con forma severa de enfermedad, que no responden a los tratamientos con dosis altas de andrógenos atenuados o antifibrinolíticos o su asociación o aquellos en los que estos fármacos deben ser suspendidos debido a sus efectos secundarios está indicado realizar tratamiento con phC1INH intravenoso [7, 13, 25, 26].

Entre los argumentos en contra nos encontramos con el riesgo de desarrollar reacciones alérgicas, la posibilidad de que disminuya la eficacia si se administra de forma continua y prolongada, el riesgo de transmisión de nuevas enfermedades infecciosas y el elevado coste.

### Profilaxis a corto plazo

Se debería realizar profilaxis a corto plazo para prevenir ataques de angioedema en situaciones en las que el paciente tenga un alto riesgo de angioedema, especialmente antes de traumatismos programados tales como procedimientos médicos o quirúrgicos que conlleven anestesia local o general, siendo especialmente importantes las manipulaciones odontológicas y las intervenciones quirúrgicas mayores, especialmente aquellas que requieran intubación [3, 7]. También es necesaria en aquellos procedimientos diagnósticos, tales como endoscopia, que podrían implicar manipulación de la vía aérea [3, 7].

En las intervenciones quirúrgicas es aconsejable siempre que sea posible utilizar técnicas anestésicas regionales para evitar el traumatismo que supone la intubación orofaríngea [3, 7, 27].

El paciente debe continuar con el tratamiento de mantenimiento que esté realizando.

Si la profilaxis se puede iniciar 3-7 días antes del procedimiento, los andrógenos atenuados en dosis elevadas son generalmente utilizados [3]. Danazol 200 mg tres veces al día o estanozolol 2 mg tres veces al día 5-6 días antes y 3 días después de procedimientos odontológicos han sido utilizados con buenos resultados [4, 7]. Si no hay tiempo suficiente para usar andrógenos se utiliza phC1INH intravenoso (500-1500 UI según peso del paciente [3]) 30-60 minutos antes. Si no se dispone de phC1INH pueden administrarse 2 unidades de plasma fresco congelado 24 horas antes e inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico [28]. También se han publicado algunos casos de premedicación con antifibrinolíticos, EACA [29] y ácido tranexámico [30]. La dosis utilizada de ácido tranexámico en adultos es 1 gramo 4 veces al día [30], 75 mg/kg/día dividido en 2-3 veces desde 5 días antes y hasta dos días después [3].

Si se precisa intubación o es una cirugía mayor se prefiere la administración previa de phC1INH [3].

El riesgo de desarrollar ataques de angioedema secundario a las manipulaciones odontológicas u orales no puede evitarse totalmente con la profilaxis preoperatoria [31], por lo que siempre debe tenerse phC1INH disponible.

### Otras medidas terapéuticas

Se deben evitar los fármacos inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECAs) [3, 7].

También se deben evitar los anticonceptivos que contengan estrógenos y la terapia sustitutiva con estrógenos [3, 7, 32]. Como anticonceptivo pueden usarse progestágenos [4].

### Peculiaridades del tratamiento en el embarazo

El uso de andrógenos está contraindicado por la potencial virilización de un feto femenino [33]. Sería aconsejable planificar los embarazos y suspender los andrógenos al menos un mes antes. En el tratamiento de los ataques agudos puede utilizarse phC1INH intravenoso [34]. Si la severidad de la clínica lo requiere pueden utilizarse antifibrinolíticos o phC1INH como profilaxis a largo plazo. Generalmente no se requiere el tratamiento profiláctico con phC1INH en partos no complicados, pero debe utilizarse de forma preventiva en cesáreas y debe estar disponible durante el parto para administrar en el caso de que se produzca cualquier complicación.



## Peculiaridades del tratamiento en niños

Existen muchos menos datos que sobre adultos; recientemente se ha publicado una revisión muy completa sobre el tratamiento del AEH en niños [35].

## Profilaxis a largo plazo

Los andrógenos atenuados están contraindicados debido a la preocupación por el retraso en el crecimiento con disminución de la talla final, la virilización irreversible, el retraso de la menarquia y la hepatotoxicidad [35]. El tratamiento de elección antes del estadio V de Tanner de la pubertad son los antifibrinolíticos [3]; ácido tranexámico a la dosis de 1,5 mg al día [36] o 50-75 mg/kg/día [37] dividido en tres administraciones diarias se puede utilizar sin efectos adversos significativos. En aquellos casos que no responden al tratamiento con antifibrinolíticos o en los que estén contraindicados se pueden utilizar andrógenos atenuados (danazol) a una dosis máxima de 200 mg al día e intentando disminuir a la dosis mínima eficaz.

## Profilaxis a corto plazo

Los andrógenos atenuados son más eficaces que los antifibrinolíticos y tienen pocos efectos secundarios cuando se utilizan a corto plazo por lo que son el fármaco de elección. Se ha utilizado de forma exitosa una dosis de 300 mg/día de danazol dividido en varias dosis o una dosis de 10 mg/kg/día dividido en varias dosis y con un máximo de 600 mg/día [7, 37] desde 5 días previos hasta 2-5 días posteriores al procedimiento. El ácido tranexámico a una dosis de 500 mg cada 6 horas durante 5 días pre y post procedimientos quirúrgicos puede ser utilizado cuando el tratamiento con andrógenos esté contraindicado. En aquellos pacientes con episodios severos previos en relación con manipulaciones orofaríngeas y en los procedimientos quirúrgicos mayores o que precisen intubación orofaríngea el pHCIINH es el tratamiento de elección, al igual que en los adultos.

## Tratamiento agudo

La presencia de cualquier síntoma de la vía aérea, tal como disfonía, tos persistente o estridor, así con la disfagia y el edema de lengua que pueden indicar afectación de la vía aérea, deben ser tratados con pHCIINH [5]. Los síntomas abdominales severos que requieren ingreso hospitalario también deberían ser tratados con pHCIINH.

## Nuevos tratamientos

La EMEA ha designado como fármacos huérfanos para el tratamiento del angioedema por déficit de C1INH tres nuevos medicamentos en vía de desarrollo: C1INH humano recombinante, DX-88 (inhibidor de calicreína) e icatibant (bloqueante de receptores tipo 2 de bradicina).

## Bibliografía

1. Carreer FMJ. The C1 inhibitor Deficiency. A review. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 793-807.
2. Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 498-503.
3. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale LC, et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 629-37.
4. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 206-15.
5. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1229-35.
6. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema. *Transfusion* 2005; 45: 1774-83.
7. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase Inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: S51-S131.
8. Longhurst HJ. Emergency treatment of acute attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: what is the evidence? *Int J Clin Pract*. 2005; 59: 594-9.
9. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996; 20: 1630-4.
10. Cicardi M, Mannucci PM, Castelli R, Rumi MG, Agostoni A. Reduction in transmission of hepatitis C after the introduction of a heat-treatment step in the production of C1-inhibitor concentrate. *Transfusion* 1995; 35: 209-12.
11. De Serres J, Gröner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurised C1 inhibitor concentrate (Berinert, P) in hereditary angioedema: a review. *Transfus. Apher. Sci.* 2003; 29: 247-54.
12. Gompels MM, Lock RJ, Abinun CA, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 379-394.
13. Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 904-8.
14. Agostoni A, Cicardi M, Martignoni GC, Bergamaschini L, Marasini B. Danazol and stanozolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65: 75-9.
15. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Clinical and biochemical effects of stanozolol therapy for hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 181-7.
16. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Hereditary angioedema: a decade of management with stanozolol. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 855-60.
17. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol: reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med* 1976; 295: 1444-8.
18. Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther* 2001; 23: 1355-90.
19. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC. Side effects of long-

- term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: Comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 194-6.
20. Bork K, Pitton M, Harten P, Koch P. Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angioedema. *Lancet* 1999; 353: 1066-7.
  21. Crampon D, Barnoud R, Durand M, Ponard D, Jacquot C, Sotto JJ, et al. Danazol therapy: an unusual aetiology of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1998; 29: 1035-6.
  22. Frank MM, Sergent JS, Kane MA, Alling DW. Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema: a double-blind study. *N Engl J Med* 1972; 286: 808-12.
  23. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med* 1972; 287: 452-4.
  24. Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Activation of the contact system and fibrinolysis in autoimmune acquired angioedema: a rationale for prophylactic use of tranexamic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 870-6.
  25. Bork K, Witzke G. Long term prophylaxis with C1-inhibitor (C1-INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 677-82.
  26. Martínez-Saguer I, Heller C, Fisher D, Ettingshausen CE, Kreuz W. Prophylactic treatment with pasteurised C1 inhibitor in hereditary angioedema (HAE)- a prospective 32 months follow-up. *Blood* 1999; 94 (Suppl 1): 2339.
  27. Wall RT, Frank M, Hahn M. A review of 35 patients with hereditary angioedema requiring surgery. *Anesthesiology* 1989; 71: 309-11.
  28. Jaffe CJ, Atkinson JP, Gelf JA, Frank MM. Hereditary angioedema: the use of fresh frozen plasma for prophylaxis in patients undergoing oral surgery. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 55: 386-93.
  29. Pence HL, Evans R, Guernsey LH, Gerhard RC. Prophylactic use of epsilon aminocaproic acid for oral surgery in a patient with hereditary angioneurotic edema. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53: 298-302.
  30. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid: preoperative prophylactic therapy for patients with hereditary angioneurotic edema. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 38-40.
  31. Maves KK, Weiler JM. Tonsillectomy in a patient with hereditary angioedema after prophylaxis with C1 inhibitor concentrate. *Ann Allergy* 1994; 73: 435-8.
  32. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003; 114: 294-8.
  33. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Hack E, Agostoni G, Agostoni A. Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: A survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 768-73.
  34. Chapatte O, De Swiet M. Hereditary angioneurotic oedema and pregnancy: case reports and review of the literature. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 938-42.
  35. Boyle RJ, Nikpour M, Tang MLK. Hereditary angioedema in children: A management guideline. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 288-94.
  36. Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci* 2003; 29: 221-7.
  37. Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-edema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 153-61.

## Nuevos tratamientos del angioedema por déficit de C1 inhibidor

T Caballero Molina, R Cabañas Moreno, J Jurado Palomo, N Prior Gómez, M Pedrosa Delgado, JI Larco Sousa, M<sup>a</sup> C López Serrano

Servicio de Alergología, Hospital Universitario La Paz, Madrid

El angioedema hereditario por déficit de C1-inhibidor (AEH) es una enfermedad rara, con una prevalencia mínima en España de 1,09 por cada 100.000 habitantes [1].

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad han hecho posible el desarrollo de nuevos fármacos en el tratamiento de ataques agudos de edema en esta patología. Por un lado se está ensayando un tratamiento de reemplazo o sustitutivo de la función del C1-inhibidor (C1INH), C1-inhibidor humano recombinante producido en conejos transgénicos (rhC1INH). Por otro lado, el conocimiento de que la bradicipina, a través de un aumento de la permeabilidad vascular, es el principal mediador y responsable de los episodios agudos de

edema [2], ha facilitado la aplicación de fármacos que inhiben la vía de las cininas, tales como DX-88 (inhibidor de calicreína) o icatibant (bloqueante de receptores tipo 2 de bradicipina) [3].

### A. Tratamiento de reemplazo o sustitutivo

#### *C1-inhibidor humano recombinante:*

El rhC1INH ha sido desarrollado por Pharming Technologies BV<sup>a</sup> (Leiden, Holanda). En conejos transgénicos se



inserta un gen productor de C1INH humano, controlado por un promotor específico de la glándula mamaria. El rhC1INH se excreta por la leche, que posteriormente se purifica, obteniendo grandes cantidades del rhC1INH, que es totalmente funcional, pero presenta diferencias en la glicosilación respecto al C1 inhibidor humano derivado plasmático (pdC1INH) [4]. Debe almacenarse refrigerado.

En un ensayo clínico fase I, abierto, se estudió la seguridad, tolerancia, farmacocinética y farmacodinamia de dosis ascendentes intravenosas de rhC1INH (6,25 – 100 U/kg) en 12 pacientes con AEH en fase asintomática [5], siendo la vida media de 3 horas. El aclaramiento más rápido que del pdC1INH (31,75–45,6 horas) se atribuye a las diferencias en la glicosilación [3]. Se observó aumento de C4 dosis dependiente y disminución del clivaje de C4b, que indica de forma indirecta su efectividad. El fármaco fue bien tolerado.

Posteriormente, se ha realizado un ensayo clínico fase II/III abierto para el tratamiento agudo de pacientes con AEH [6,7] con una dosis intravenosa de 100U/kg. Se trataron 21 ataques agudos severos en 14 pacientes. No se observaron reacciones adversas significativas. No se detectaron anticuerpos anti C1INH, ni anti proteína de leche de conejo. Los niveles de C1INH y C4 aumentaron. Tanto los pacientes como los médicos evaluaron el tratamiento con rhC1INH como favorable con respecto a ataques previos no tratados. La mediana del “tiempo hasta el inicio de la mejoría” fue de 30 o 60 minutos, según los médicos o los pacientes. La mediana del “tiempo hasta mínimos síntomas” fue de 4 horas. Respondieron el 100% de los ataques tratados y no se produjo ninguna recidiva, tampoco se apreciaron diferencias en los pacientes tratados por primera vez o de forma repetida.

Actualmente se está realizando un ensayo clínico fase III doble ciego controlado con placebo.

Aunque la purificación es muy elevada (99,98%) existe una cierta preocupación por posibles reacciones alérgicas en pacientes con alergia a conejo [3].

## B. Inhibidores del sistema caliceína-cininas

### B1.- Inhibidores de caliceína: ECALANTIDA

La inhibición de la caliceína plasmática, que genera bradicina a partir del cininógeno de alta masa molecular, podría ser eficaz en el tratamiento de los ataques agudos de angioedema.

Ecalantida (DX-88, EPI-KAL-2) es un péptido recombinante diseñado a partir de variantes del primer dominio Kunitz del LACI (inhibidor de la coagulación asociado a lipoproteína humana) y seleccionado por una técnica de expresión en fagos de una biblioteca de péptidos por Dyax Corp (Cambridge, Massachusetts) [8]. Tiene una alta especificidad frente a caliceína y es un inhibidor reversible muy potente de la caliceína. Se produce en la levadura *Pichia pastoris*.

Se han completado ensayos clínicos fase I en voluntarios sanos y ensayos clínicos fase II y III en el tratamiento de ataques agudos de angioedema (EDEMA0<sup>SM</sup>, EDEMA1<sup>SM</sup>, EDEMA2<sup>®</sup> y EDEMA3<sup>®</sup>) [8-13].

Los primeros ensayos clínicos se realizaron con una formulación para administración intravenosa (IV), con una vida media en voluntarios sanos de 1,5-1,7 horas con las dosis de 40-80 mg. Posteriormente, se desarrolló una formulación para administración subcutánea (SC), con una vida media de 2 horas [8]. Ambas deben almacenarse a –20 °C.

Se han realizado tres ensayos clínicos fase I en voluntarios sanos, con una única administración de DX-88 comparada con placebo o exposición repetida. En estos estudios el DX-88 fue bien tolerado y únicamente se produjo una prolongación del APTT (tiempo parcial de tromboplastina activada) a dosis altas (80 mg), sin repercusión clínica (no aumento de riesgo de sangrado) y que posteriores estudios atribuyen a ser una índice de actividad del fármaco [8].

En EDEMA0<sup>SM</sup> (EDEMA: Evaluation of DX-88's Effects in Mitigating Angioedema:), un ensayo clínico fase II abierto, se trataron ataques abdominales y periféricos de pacientes con AEH y angioedema por déficit adquirido de C1INH (AEA) [9].

En EDEMA1<sup>SM</sup>, un ensayo clínico fase IIb, multicéntrico, randomizado, controlado con placebo, en pacientes con AEH, se estudió la tolerancia y eficacia de 4 dosis diferentes del fármaco (5, 10, 20, 40 mg/m<sup>2</sup> IV) frente a placebo.

EDEMA2<sup>®</sup> consistió en un estudio abierto de exposición repetida de DX-88 (5, 10, 20 mg/m<sup>2</sup> IV y 30 mg SC).

En resumen, en los 3 primeros ensayos clínicos completados (EDEMA0<sup>SM</sup>, EDEMA1<sup>SM</sup>, EDEMA2<sup>®</sup>) se trataron más de 280 ataques moderados o severos, en diferentes localizaciones (abdominal, periférico o laríngeo o combinados) en pacientes ≥10 años (124 pacientes con AEH y 2 con AEA) [11]. La mediana del “tiempo hasta la mejoría” fue: 50 min (EDEMA0<sup>SM</sup>), 30,5 min (EDEMA1<sup>SM</sup>) y 28 min (EDEMA2<sup>®</sup>). El 72,5% de pacientes refirieron mejoría a las 4 horas frente a un 25% con placebo (EDEMA1<sup>SM</sup>; p=0,0169, test exacto de Fisher). El mantenimiento de la respuesta (no recidiva en las 24 horas) se alcanzó en el 83% de pacientes [11].

Recientemente se presentaron los resultados del ensayo clínico multicéntrico fase 3 (EDEMA3<sup>®</sup>) [12,13], que consta de dos fases: una fase doble ciego, controlado con placebo, en la que se recibía una dosis única subcutánea de 30 mg de DX-88 o placebo, seguido de una fase abierta de administración repetida de DX-88. Se trataron 36 ataques con DX-88 y el mismo número con placebo. El DX-88 fue eficaz con una significación p< 0,05 según el TOS (“Treatment Outcome Score”, medida de la mejoría general tras el tratamiento), el MSCSS (“Mean Symptom Complex Severity Score”, medida de la severidad del ataque de AEH) y el TSI (“Time to Significant Improvement”). La variable primaria de eficacia, mejoría de los síntomas a las 4 horas medida por el TOS, tenía una significación p=0,021. En un análisis interino de la fase de extensión abierta (119 ataques tratados en 49 pacientes) la mediana del “tiempo hasta el inicio de la mejoría general” fue 52 minutos. La mejoría de síntomas se detectó en todas las localizaciones (laríngeo, abdominal y periférico) a las 4 y 24 horas [12].

Se ha iniciado un segundo estudio confirmatorio fase 3 (EDEMA4).

En EDEMA0<sup>SM</sup> una paciente presentó una reacción anafiláctica durante la administración intravenosa [14-15]. En los otros tres ensayos (EDEMA1<sup>SM</sup>, EDEMA2<sup>®</sup>, análisis

interino de la fase abierta de EDEMA<sup>3</sup>® a 29 de enero de 2007) ocurrieron reacciones agudas inmediatas tras la administración de DX-88 en otros 10 pacientes, de los que 2 recibieron dosis posteriores toleradas y sin disminución de la eficacia clínica [11]. También se describen reacciones locales infrecuentes transitorias consistentes en eritema en la zona de inyección.

## **B2. Antagonistas de los receptores tipo 2 de bradicinina: ICATIBANT**

Icatibant es un decapeptido sintético, antagonista de segunda generación de los receptores tipo B2 de bradicinina. Presenta una alta afinidad, con baja actividad residual agonista y con alta resistencia a peptidasas, desarrollado por Jerini AG (Berlín, Alemania) [16].

En un ensayo clínico fase I, controlado con placebo, se estudió la dosis adecuada y el tiempo de administración. Para ello se utilizó un test de provocación con bradicinina, seguido de la administración de diferentes dosis de icatibant IV o SC. La formulación SC tiene similares características farmacocinéticas y de eficacia y es estable a temperatura ambiente durante un año [17].

En un ensayo clínico abierto fase II se trataron 8 ataques de 8 pacientes con AEH, demostrándose eficaz en todos ellos [3]. En un estudio de seguimiento de esta fase II se analizó la eficacia de 5 dosis diferentes de icatibant IV o SC en 20 ataques de 15 pacientes. El tiempo hasta el inicio de la mejoría expresado como mediana fue 1,5 horas (0,4 mg/kg IV durante 2 horas), 1,42 horas (0,4 mg/kg IV durante 30 minutos), 1,13 horas (0,8 mg/kg IV durante 30 minutos); 0,58 horas (30 mg SC), 0,45 horas (45 mg SC) y 34 horas en los controles históricos de ataques no tratados. 4 ataques recidivaron antes de las 24 horas y otro a las 27 horas [17].

Se han realizado dos ensayos clínicos fase III: FAST-1 y FAST-2 (FAST: For Acute Subcutaneous Treatment). El estudio FAST-1 comparó una única dosis subcutánea de icatibant 30 mg con placebo en 56 pacientes. En el estudio FAST-2 74 pacientes recibieron icatibant o ácido tranexámico oral. Una vez completada la randomización los pacientes de ambos estudios podían recibir icatibant de forma abierta (OLE: Open label extensión). Un paciente recibió icatibant como tratamiento de 38 ataques. En FAST-1 la mediana del tiempo hasta el inicio de la mejoría sintomática relevante fue 2,5 horas para icatibant frente a 4,6 horas para placebo. Aunque los resultados son clínicamente relevantes, no alcanzó significación estadística. Sin embargo, en FAST-2 la mediana del tiempo hasta el inicio de la mejoría sintomática relevante fue 2,0 para icatibant frente a 12,0 horas para ácido tranexámico ( $p < 0,001$ ). En el análisis estadístico combinado de FAST-1 y FAST-2 icatibant produjo una reducción significativa en el tiempo hasta el inicio de la mejoría clínica significativa ( $p < 0,001$ ) [18]. Entre el 85% y el 92% de los ataques se controlaron con una única dosis de icatibant; entre el 7,4 y el 11,9% requirieron dos dosis y entre el 0,8 y el 2,8% requirieron tres dosis [18]. Icatibant ha sido eficaz en el tratamiento de los ataques laríngeos [18,19].

No se han descrito reacciones adversas graves en relación con icatibant. El único efecto adverso significativo son las reacciones locales en la zona de inyección, consistentes en eritema, edema, prurito y dolor autolimitados [17,18].

En un modelo de ratón transgénico deficiente en C1-inhibidor [2] se produce un aumento de permeabilidad vascular, que se pone de manifiesto tras la inyección de azul de Evans y que sirve de modelo experimental para el estudio de la eficacia de los diferentes tratamientos del AEH. Este aumento de permeabilidad vascular es reversible tras la administración a los ratones de pdC1INH, DX-88, o icatibant. Sin embargo, no es reversible con un antagonista del receptor tipo 1 de bradicinina. Por otro lado, el aumento de permeabilidad se incrementa tras la administración de captopril, un IECA.

Es difícil analizar el porcentaje de ataques que presentaron recidivas, ya que la definición y el tiempo de valoración varía en los distintos ensayos clínicos con los diferentes fármacos, y podría estar infravalorado, ya que se suelen contabilizar las primeras 24 horas tras la administración del fármaco.

Es necesario seguir investigando nuevos tratamientos, tanto para la profilaxis a largo plazo como para la profilaxis a corto plazo y el tratamiento de los ataques agudos, que aumenten la calidad de vida de estos pacientes y eviten la mortalidad por edema de glotis.

## **Bibliografía**

1. Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema (HAE) due to C1 inhibitor deficiency: Registry of the patients and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 498-503.
2. Davis AE 3<sup>rd</sup>. Mechanism of angioedema in First Complement Inhibitor Deficiency. *Immunol Clin N Am* 2006; 26: 633-651.
3. Zuraw BL. Novel Therapies for Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin N Am* 2006; 26: 691-708.
4. Koles K, van Berkel PH, Pieper FR, Nuijens JH, Mannesse ML, Vliegthart JF, Kamerling JP. N- and O-glycans of recombinant human C1 inhibitor expressed in the milk of transgenic rabbits. *Glycobiology* 2004; 14: 51-64.
5. van Doorn MB, Burggraaf J, van Dam T, Eerenberg A, Levi M, Hack CE, Schoemaker RC, Cohen AF, Nuijens J. A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 876-83.
6. Choi G, Soeters MR, Farkas H, Varga L, Obtulowicz K, Bilo B, Porebski G, Hack CE, Verdonk R, Nuijens J, Levi M. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. *Transfusion* 2007; 47: 1028-1032.
7. Nuijens J, Verdonk R, Resink T, Visscher S, van Doorn M, Choi G, Soeters M, Levi M, Hack E, Farkas H, Varga L, Bilo B, Porebski G, Obtulowicz K, Pedrosa M, Caballero T. Open-label studies of recombinant human C1 inhibitor (rhC1INH) in patients with acute attacks of angioedema. 5<sup>th</sup> C1 inhibitor deficiency workshop. Budapest. 31 may-3 june 2007. Libro de abstracts. 57.
8. Levy JH, O'Donnell PS. The therapeutic potential of a kallikrein inhibitor for treating hereditary angioedema. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 1077-90.
9. Cicardi M, González-Quevedo T, Caballero T, Bork K, Williams A. DX-88 a recombinant inhibitor of human plasma kallikrein. Efficacy and safety in hereditary and acquired angioedema. *Mol Immunol* 2003; 40: 197-8.



10. Schneider L, Lumry W, Vegh A, Williams AH, Schmalbach T. Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: A clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor. *J Allergy Clin Immunol* 2007; Jun 6; [Epub ahead of print].
11. Lumry W, Schmalbach. Clinical experience with DX-88 (ecallantide) in patients with hereditary angioedema. Abstract Book, 51. 5<sup>th</sup> C1INH deficiency Workshop. 31 May-3 June 2007, Budapest, Hungary.
12. Li H, Levy R, McNeil D, Schmalbach T. Interim open-label results of EDEMA3<sup>®</sup>: a phase III study of subcutaneous DX-88 (ecallantide) in patients with hereditary angioedema. Abstract Book, 50. 5<sup>th</sup> C1INH deficiency Workshop. 31 May-3 June 2007, Budapest, Hungary.
13. Dyax Corp. Available at <http://www.dyax.com>. Accessed April 21, 2007.
14. Caballero T, Lopez-Serrano C. Anaphylactic reaction and antibodies to DX-88 (kallikrein inhibitor) in a patient with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 476-7.
15. Beck TR, Baird LG. Reply: anaphylactic reaction and antibodies to DX-88 (kallikrein inhibitor) in a patient with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 477.
16. Hock FJ, Wirth K, Albus U, Linz W, Gerhards HJ, Wiemer G, Henke S, Breipohl G, König W, Knolle J, et al. Hoe 140 a new potent and long acting bradykinin-antagonist: in vitro studies. *Br J Pharmacol* 1991;102:769-73.
17. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1497-503.
18. Jerini AG. Available at <http://www.jerini.com>. Accessed July 14, 2007.
19. Bas M, Bier H, Greve J, Kojda G, Hoffmann TK. Novel pharmacotherapy of acute hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. *Allergy* 2006; 61: 1490-2.

■ **Teresa Caballero Molina**

Servicio de Alergología  
Hospital Universitario La Paz  
P<sup>o</sup> Castellana 261  
28046 Madrid  
[tcaballero.hulp@salud.madrid.org](mailto:tcaballero.hulp@salud.madrid.org)  
Tfno.: 917277144  
FAX: 917277050

ORIGINAL

## Management of Dental-Oral Procedures in Patients With Hereditary Angioedema due to C1 Inhibitor Deficiency

J Jurado-Palomo,<sup>1</sup> JM Muñoz-Caro,<sup>2</sup> MC López-Serrano,<sup>1</sup> N Prior,<sup>1</sup>  
R Cabañas,<sup>1</sup> M Pedrosa,<sup>1</sup> M Burgueño,<sup>2</sup> T Caballero<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Allergology, Hospital La Paz Health Research Institute (IdiPAZ), Madrid, Spain

<sup>2</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hospital La Paz Health Research Institute (IdiPAZ), Madrid, Spain

<sup>3</sup>Biomedical Research Network on Rare Diseases U754 (CIBERER)

### ■ Abstract

**Background:** Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (HAE-C1-INH) has considerable implications for dental health care providers, since dental procedures may trigger severe and even life-threatening episodes. The aim of the present study was to analyze the efficacy and safety of premedication with attenuated androgens (AAs), plasma-derived human C1 esterase inhibitor concentrate (pdhC1INH), or both to prevent the development of upper airway angioedema after dental-oral procedures in patients with HAE-C1-INH. **Material and Methods:** All dental-oral procedures performed on patients with HAE-C1-INH who were followed up at La Paz University Hospital, Madrid, Spain were reviewed. Demographic data, maintenance treatment, preprocedure prophylaxis, disease severity, and occurrence of upper airway angioedema were recorded.

**Results:** Twenty-four patients (14 male/10 female; mean age, 42.6 years) underwent 66 procedures. Most procedures were performed on patients with severe HAE-C1-INH (20 procedures) or moderate HAE-C1-INH (26 procedures). Only 9 procedures were performed without short-term prophylaxis. Mild upper airway angioedema developed after 3 procedures performed without short-term prophylaxis in patients with minimal or asymptomatic HAE-C1-INH. A statistically significant association was found between development of mild postprocedure upper airway angioedema and lack of maintenance treatment with AA, lack of increased dose of preprocedure AA, and failure to administer preprocedure pdhC1INH ( $P=.002$ , Fisher exact test).

**Conclusions:** Increased doses of prophylactic AA, administration of pdhC1INH, or both were good options for ambulatory management of dental-oral procedures in patients with HAE-C1-INH. Prophylaxis with pdC1INH or increased doses of AA is advisable before dental-oral procedures, even in patients with low disease severity.

**Key words:** Hereditary angioedema. C1 esterase inhibitor. Acute pharyngeal-laryngeal attack. Dental-oral procedures. Dental surgery. Plasma-derived human C1 inhibitor concentrate. Bradykinin. Attenuated androgen.

### ■ Resumen

**Antecedentes:** El angioedema hereditario por déficit de C1 Inhibidor (AEH-C1-INH) tiene unas importantes implicaciones para los profesionales de la salud bucodental ya que una cirugía dental puede desencadenar episodios de angioedema potencialmente mortales. El objetivo del estudio fue analizar la eficacia y seguridad de los andrógenos atenuados (AAs) y/o del concentrado plasmático de C1 Inhibidor derivado de humanos (pdhC1INH) para prevenir el desarrollo de angioedema de vías respiratorias superiores tras procedimientos odontostomatológicos en pacientes con AEH-C1-INH.

**Material y métodos:** Se revisaron los procedimientos odontostomatológicos realizados en el Hospital Universitario La Paz. Se consideraron datos demográficos, tratamiento de mantenimiento, profilaxis pre-procedimiento, grado de severidad de la enfermedad y aparición de angioedema faringolaríngeo.

**Resultados:** Veinticuatro pacientes (14H/10M) (edad media: 42,6 años) se sometieron a 66 procedimientos. La mayor parte se realizaron en pacientes con estadio grave (20 procedimientos) o moderado (26 procedimientos) de la enfermedad. Sólo nueve procedimientos se realizaron sin profilaxis de corto plazo (PCP). En tres procedimientos realizados sin PCP se desarrolló angioedema faríngeo leve ocurriendo en pacientes en estadio asintomático o mínimo de la enfermedad. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre desarrollo mínimo de angioedema de vías respiratorias superiores y ausencia de tratamiento de mantenimiento con AA, ausencia de incremento de dosis y no-administración de pdhC1INH preprocedimiento (Test exacto de Fisher:  $P=.002$ ).

**Conclusiones:** El aumento de dosis preprocedimiento de AA y/o la administración de pdhC1INH son buenas opciones para el manejo ambulatorio

de los procedimientos odontostomatológicos en pacientes con AEH-C1-INH. El tratamiento profiláctico con pdC1INH o el incremento de dosis de AA es recomendable antes de la manipulación dental, incluso en pacientes con estadio bajo en la escala de gravedad de la enfermedad.

**Palabras clave:** Angioedema hereditario. Inhibidor de la C1 Esterasa. Ataque agudo faringo-laríngeo. Procedimientos odonto-estomatológicos. Cirugía dental. Concentrado plasmático de C1 inhibidor derivado de humanos. Bradicina. Andrógeno atenuado.

## Introduction

Angioedema due to C1 inhibitor deficiency is characterized by episodes of recurrent, circumscribed, nonpruritic swelling and is classified as hereditary (HAE-C1-INH) or acquired (AAE-C1-INH). HAE-C1-INH is further classified into 2 types [1]: type I HAE-C1-INH (85%), which involves a decrease in C1-INH levels (resulting in reduced functional activity), and type II HAE-C1-INH (15%), which is characterized by normal or increased C1-INH levels with reduced levels of functional C1-INH (the molecule itself being dysfunctional) [2].

Almost any part of the body can be affected, although the subcutaneous and submucosal tissues of the limbs, genitals, face, mouth, and bowels are the usual sites of swelling [3,4].

Angioedema attacks can be precipitated by estrogens, trauma, infections, and stress [5]. Microtrauma can also precipitate the onset of acute attacks; therefore, dental-oral procedures carry a high risk of causing such attacks and increasing the risk of death due to asphyxiation [6], since they are performed close to the airway.

In the past, overall mortality after dental surgery without adequate treatment was around 30%-40% in patients with HAE-C1-INH [7], and a significant number of dental-oral procedures were carried out even before the disease was diagnosed. Standard management of dental procedures in these patients consisted of increasing the dose of attenuated androgens (AAs) [8] or administering intravenous plasma-derived human C1 esterase inhibitor concentrate (pdC1INH: 500-1000 IU, depending on body weight) [9] 30 to 60 minutes before the procedure [10,11]. Availability of pdC1INH and a better understanding of preprocedure prophylaxis have reduced the incidence of localized upper airway angioedema associated with dental procedures and subsequent death due to asphyxia [7].

The period between the dental procedure and the development of upper airway angioedema can vary, although it usually lasts a few hours [12]. Nevertheless, progression as quick as 20 minutes has been reported [13]. Since upper airway angioedema can lead to asphyxia and death, airway accessibility should be adequately monitored and appropriate emergency treatment should be available. If the airway is threatened despite treatment, the patient should be intubated immediately or an emergency tracheotomy performed [14,15]. However, dental-oral health care professionals often do not know how to manage C1-INH deficiency, and lack of awareness among physicians can lead to misdiagnosis of HAE-C1-INH.

The aim of this study was to analyze the efficacy and safety of premedication with AA, pdC1INH, or both in order to prevent the development of upper airway angioedema after dental procedures in patients with HAE-C1-INH.

## Material and Methods

We carried out a retrospective review of the clinical histories of patients with HAE-C1-INH after obtaining the approval of the local ethics committee.

**Inclusion criteria:** Patients were included if they had a confirmed diagnosis of type I or type II HAE-C1-INH, required any dental-oral procedure, were over 14 years of age, and were followed-up at La Paz University Hospital in Madrid, Spain. We reviewed dental-oral procedures carried out between February 1996 and February 2009.

**Exclusion criteria:** Patients were excluded if they had other types of angioedema (AAE, estrogen-related hereditary angioedema, type III HAE, hereditary angioedema associated with a mutation in *F12*, angiotensin-converting enzyme [ACE] inhibitor-induced angioedema, idiopathic angioedema) or, even if they had HAE-C1-INH and were receiving antifibrinolytic agents or pdC1INH as maintenance treatment.

Demographic data (gender, age at the time of the procedure), type of HAE-C1-INH, maintenance treatment, short-term prophylaxis (increased dose of AA, administration of pdC1INH), disease severity, and occurrence of upper airway angioedema in the 24 hours following the procedure were recorded and entered into a custom-designed database.

The results were processed using SPSS 17.0. The Mann-Whitney test was used to compare the means of quantitative variables, while the Fisher exact test was used to compare the means of qualitative variables.

Patients were followed up in the allergology department, and, if a dental-oral problem was reported or detected, the oral and maxillofacial surgery department or the patient's current dentist was contacted, and a decision was made regarding the necessary procedures.

Patients were prescribed short-term prophylaxis as follows: danazol (Sanofi-Aventis: 200 mg every 8 hours), stanozolol (Desma Laboratorio Farmacéutico S.L.: 2 mg every 8 hours, from 5 days before to 3 days after the procedure), or pdC1INH (CSL-Behring GmbH: 500-1000 IU intravenously 1 hour before the procedure and readministered in the case of complications). pdC1INH was made available for emergency treatment.

Data on prophylaxis were collected from the clinical history (actual dose taken and type of drug).

Upper airway angioedema was defined as the presence of dysphonia, dysphagia, or dyspnea in the 48 hours following the dental procedure. Disease severity was calculated for every patient retrospectively using the HAE-C1-INH disease severity score published by Agostoni et al [9].

Patients were followed up at our outpatient office every 4 to 6 months or at 12 months, according to their



Table 1. Treatment Options

Group	Number of Patients	Preprocedure Dental-Oral Treatment Options		
		Long-term Prophylaxis With AA	Increased Doses of Preprocedure AA	Preprocedure pdhC1INH
1	9	No	No	No
2	11	No	No	Yes
3	0	No	Yes	No
4	1	No	Yes	Yes
5	13	Yes	No	No
6	11	Yes	No	Yes
7	3	Yes	Yes	No
8	18	Yes	Yes	Yes

Abbreviations: AA, attenuated androgens; pdhC1INH, plasma-derived human C1 esterase inhibitor concentrate.

HAE-C1-INH severity score. A complete blood count, blood biochemistry, and serology testing for parvovirus B19, human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis C virus (HCV), and hepatitis B virus (HBV) were performed at regular intervals.

Based on the 3 main treatment options (preprocedure increased doses of AAs, preprocedure administration of pdhC1INH, and long-term prophylaxis with AAs), 8 treatment combinations were possible (Table 1).

## Results

Twenty-four patients (14 female and 10 male) underwent 66 procedures (mean age, 42.6 [15.31] years; median [IQR] age, 44.12 [29.5-55.9] years), 64 as outpatients and 2 with a 24-hour hospital stay. All patients weighed between 50 and 100 kg. Only 1 of the 24 patients presented type II HAE-C1-INH.

Basic data from the dental-oral procedures are shown in Table 2. Two procedures were performed in the operating room and the other in a dental chair, as is usual with individuals who have this disease. The 2 patients who underwent procedures in the operating room (a mandibular cyst and a postextraction abscess) required a 24-hour hospital stay before discharge; the remainder did not require hospital admission.

Most procedures were performed in patients who had severe HAE-C1-INH (20 procedures, 30.3%) and moderate HAE-C1-INH (26 procedures, 39.4%), while 12 procedures (18.2%) were performed in patients with asymptomatic HAE-C1-INH, 6 procedures (9.1%) in patients with minimal HAE-C1-INH, and 2 procedures (3.0%) in patients with mild HAE-C1-INH.

pdhC1INH was administered in 42 procedures (53.6%), and only 9 procedures (13.6%) were performed without prophylaxis.

Three patients (with asymptomatic or minimal HAE-C1-INH) experienced mild upper airway angioedema

Table 2. Patients With Hereditary Angioedema who Underwent Dental-Oral Procedures

No. of patients	14
No. (%) of dental-oral procedures (total)	66 (100)
No. (%) of procedures carried out by dentists in private clinics	25 (37.87)
– Extraction (with locoregional anesthesia)	13
– Dental cleaning (without anesthesia)	11
– Orthodontia (without anesthesia)	1
No. (%) of procedures carried out in the oral and maxillofacial surgery department (with locoregional anesthesia)	41 (62.12)
– Extraction	37
– Mucocele excision	2
– Postextraction dental abscess drainage	1
– Cystectomy for mandibular cyst (dental)	1
No. (%) of sessions with tooth extractions	37 (100)
– Impacted or semi-impacted teeth (third molar)	15 (1-3 teeth extractions)
– (mean number of teeth, sessions)	(28, 1.88)
– No impacted teeth; tooth or root extraction	22 (1-3 teeth extractions)
– (mean number of teeth, sessions)	(98, 4.45)

after their procedures (2 extractions and 1 bridge), although this resolved spontaneously. None of the 3 patients were receiving maintenance treatment with AAs, and no preprocedure prophylaxis was administered.

A statistically significant association was found between the development of mild postprocedure upper airway angioedema and lack of maintenance treatment with AAs ( $P=.034$ , Fisher exact test) and lack of preprocedure pdhC1INH ( $P=.019$ , Fisher exact test).

A statistically significant association was found between the development of mild postprocedure upper airway angioedema and lack of maintenance treatment with AAs, increased preprocedure dose or introduction of AAs, and preprocedure administration of pdhC1INH ( $P=.002$ , Fisher exact test).

It is worth noting that 1 of the patients who tolerated placement of braces after receiving 500 IU of pdhC1INH developed mild edema of the palate in the following months. According to the severity scale, this patient had minimal HAE-C1-INH.

A significant association was found between the development of upper airway angioedema and mild HAE-C1-INH in the year before the procedure ( $P=.02217$ , Mann-Whitney test).

In order to clarify whether treatment with AAs (a variable that significantly affects final HAE-C1-INH severity scores) was a confounding factor, we reanalyzed the possible association between the HAE-C1-INH score and development of angioedema by subtracting the points attributable to AA maintenance treatment from the final score [9]. We found that the significant association between mild HAE-C1-INH

and development of angioedema disappeared ( $P=1833$ , Mann-Whitney test), confirming that treatment with AAs was a confounding factor in HAE-C1-INH severity scores.

No patient seroconverted to parvovirus B19, HIV, HBV, or HCV, and none reported any adverse event during or after infusion of pdhC1INH, such as allergic reactions, headache, or increases/decreases in body temperature. No acute adverse events related to AA for short-term prophylaxis prior to dental procedures were recorded.

## Discussion

Upper airway angioedema after dental procedures has traditionally been prevented using short-term prophylaxis with AAs [16-19], tranexamic acid [20,21], and pdhC1INH [22,23]. In countries where pdhC1INH is not available, fresh frozen plasma can be administered 24 hours or immediately before the surgical procedure [24,25], although some patients developed mild edema [12,20,25]. Several series and case reports address management of dental procedures in patients with HAE-C1-INH [7,16,22].

In our series, a significant association was found between the use of AAs or pdhC1INH and the absence of upper airway angioedema after dental procedures. The largest published series on management of dental procedures in patients with HAE-C1-INH is that of Bork et al [26], although, as with our series, the study was observational and not a randomized controlled trial.

The 3 patients who experienced mild upper airway angioedema were not on maintenance treatment with AA or pdhC1INH. No short-term prophylaxis was administered, since their HAE-C1-INH was mild and the patients themselves did not consider pretreatment necessary, although they had been advised by the doctor to take it. Bork et al [26] reported facial swelling, potentially life-threatening laryngeal edema, or both, in 124/577 extractions (21.5%) without prophylaxis (pdhC1INH). Similar symptoms were recorded in a lower proportion of patients undergoing tooth extractions (16/128, 12.5%) after short-term prophylaxis with pdhC1INH. However, although the authors did not provide data on long-term prophylaxis, these patients were probably not being treated concomitantly with AAs or the pdhC1INH dose was not adequate.

The prevalence of upper airway angioedema after dental procedures in our series is very low (approximately 4.5%), and much lower than that reported by Bork et al [25] (21%), perhaps because we included all types of dental-oral procedures, not just extractions. However, none of our patients developed angioedema after extraction, despite having up to 6 teeth removed in a single procedure; in addition, 44/66 procedures were performed while the patients were taking AA as long-term prophylaxis.

One of the patients who had braces fitted after receiving 500 IU of pdhC1INH developed mild edema of the palate in the following months, possibly because of sustained microtrauma, once the half-life of pdhC1INH was complete (31.75 to 46.5 hours) [27,28]. This patient was not receiving maintenance treatment with AA, tranexamic acid, or pdhC1INH.

Most patients in our series had severe HAE-C1-INH (20 procedures, 30.3%) and moderate HAE-C1-INH (26 procedures, 39.4%) [10]. However, all patients who experienced upper airway angioedema during the 24 hours following the procedure had mild HAE-C1-INH. These patients were not taking AAs, antifibrinolytic agents, or pdhC1INH as long-term prophylaxis, nor had they taken short-term prophylaxis, although they had been advised to do so. Thus, it is important to emphasize the need for prophylaxis prior to dental procedures in patients with HAE-C1-INH, regardless of their severity score. Both pdhC1INH and AAs are good options for preventing the development of life-threatening upper airway angioedema. It is worth noting that the disease severity score does not take into account the dose of AAs used for maintenance treatment (long-term prophylaxis) [9] and assigns the same score to patients with different doses (eg, stanozolol 2 mg twice a week vs stanozolol 2 mg every 8 hours). The HAE-C1-INH disease severity score published in 2003 has not been validated. Therefore, the disease severity score appears to be more related to maintenance treatment or prophylaxis than to disease severity itself. Our group decided to use the score of Agostoni et al [9] to classify the severity of HAE-C1-INH, because it was the only HAE-C1-INH score published, although its significance has yet to be established.

Preprocedure administration of nanofiltered C1 inhibitor (C1-INH-nf) was recently described as an effective treatment in preventing edema attacks during or following 98% of medical or surgical procedures, including dental-oral procedures [29]. In addition, Clemens [30] provided the first report of effective short-term prophylaxis with icatibant acetate before 2 operations on the head and neck in a patient with type II HAE-C1-INH. The risk of developing angioedema as a result of dental-oral procedures cannot be completely avoided with preoperative prophylaxis [31]; therefore, acute treatment (pdhC1INH, icatibant acetate, rhC1-INH, or ecallantide) should always be available, and patients should be informed of the possible development of upper airway angioedema and instructed what to do if they experience an episode. In our series, which is one of the largest published to date, no upper airway angioedema was seen in HAE-C1-INH patients who received short-term prophylaxis with AA, pdhC1INH, or both. It is important to note that concomitant medications such as long-term treatment with AAs should be taken into account when evaluating the effectiveness of preprocedure prophylaxis in HAE-C1-INH.

In the future, new drugs such as recombinant human C1 esterase inhibitor (rhC1INH: Pharming Technologies BV), C1-INH-nf (Viropharma Inc), ecallantide (Dyax Corp), and icatibant acetate (Jerini AG) [31], all of which recently came onto the market or are under development for the treatment of acute HAE-C1-INH attacks, should be considered. The European Medicines Agency has recently approved C1-INH-nf in adults and adolescents with hereditary angioedema for routine prevention, preprocedure prevention, and acute treatment of attacks. Theoretically, drugs that decrease formation of bradykinin (pdhC1INH, rhC1INH, AAs, and ecallantide) could be more efficacious as short-term prophylaxis than those that merely block bradykinin receptors. Trauma triggers acute edema attacks in HAE-C1-INH patients through activation of



F-XII, conversion of prekallikrein into kallikrein, and formation of bradykinin from high-molecular-weight kininogen. Although Cicardi et al [32] reported data on administration of ecallantide and fresh frozen plasma as short-term prophylaxis, more studies are necessary before final conclusions can be drawn.

## Conclusions

Dental procedures carry a high risk of edema, even in patients with mild HAE-C1-INH. In our study, premedication with AA (increased doses or introduction thereof), administration of pdHC1INH, or both were good options for outpatient management of dental-oral procedures in patients with HAE-C1-INH.

Short-term prophylaxis should be administered to all patients with HAE-C1-INH prior to dental-oral procedures, regardless of their HAE-C1-INH severity score. Acute treatment should be available in dental offices for immediate acute treatment if laryngeal edema develops.

## Conflict of Interest

Dr Jesús Jurado-Palomo has taken part in clinical trials sponsored by CSL-Behring and Pharming NV.

Dr Jesús Manuel Muñoz-Caro declares that he has no conflicts of interest.

Dr María Concepción López-Serrano has received sponsorship for educational purposes, has been paid for providing consultancy services, and has taken part in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire, CSL-Behring, Dyax Corp, and Pharming NV.

Dr Nieves Prior has received sponsorship for educational purposes and has taken part in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire, CSL-Behring, Dyax Corp, and Pharming NV.

Dr Rosario Cabañas has received sponsorship for educational purposes and has taken part in clinical trials sponsored by CSL-Behring, Dyax Corp, and Pharming NV.

Dr María Pedrosa has received sponsorship for educational purposes and has taken part in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire, CSL-Behring, Dyax Corp, Pharming NV, and Viropharma Pharmaceutical.

Dr Miguel Burgueño declares that he has no conflicts of interest.

Dr Teresa Caballero has received sponsorship for educational purposes, has been paid for providing consultancy services, and has taken part in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire, CSL-Behring, Dyax Corp, Pharming NV, and Viropharma Pharmaceutical.

## References

1. Rosen FS, Charche P, Pensky J, Donaldson V. Hereditary angioneurotic edema. Two genetic variants. *Science*. 1965;148:957-8.
2. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbolek S, Gómez-Traseira C, González-Quevedo T, Guílarte M, Jurado-Palomo J, Larco JL, López-Serrano MC, López-Trascasa M, Marcos C, Muñoz-Caro JM, Pedrosa M, Prior N, Rubio M, Salas C, Unill A. Consensus statement on the diagnosis, management and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011;21:333-47.
3. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71:206-15.
4. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med*. 1976;84:580-93.
5. Fay A, Abinun M. Current management of hereditary angioedema (C1 esterase inhibitor deficiency). *J Clin Pathol*. 2002;55:266-70.
6. Atkinson JC, Frank MM. Oral manifestations and dental management of patients with hereditary angioedema. *J Oral Pathol Med*. 1991;20:139-42.
7. Bork K, Bamstedt SE. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc*. 2003;134:1088-94.
8. Sturdy KA, Beattall RH, Grisius RJ, Oatis GW Jr. Hereditary angioedema controlled with danazol. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1979;48:418-20.
9. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, Bucher C, Castaldo AJ, Cicardi M, Davis AE, De Carolis C, Drouet C, Duponchel C, Farkas H, Fáy K, Fekete B, Fischer B, Fontana L, Füst G, Giacomelli R, Gröner A, Hack CE, Harmat G, Jakenfelds J, Juers M, Kalmár L, Kaposi PN, Karádi I, Kitzinger A, Kollár T, Kreuz W, Lakatos P, Longhurst HJ, Lopez-Trascasa M, Martínez-Saguer I, Momnier N, Nagy I, Németh E, Nielsen EW, Nuijens JH, O'grady C, Pappalardo E, Penna V, Perricone C, Perricone R, Rauch U, Roche D, Rusick E, Spáth PJ, Szendei G, Takács E, Tordai A, Truedsson L, Varga L, Visy B, Williams K, Zanichelli A, Zingale L. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3 Suppl):S51-131.
10. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, Varga L, Martínez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Binkley K, Zuraw B, Davis A 3rd, Hebert J, Ritchie B, Burnham J, Castaldo A, Menendez A, Nagy I, Hamat G, Bucher C, Lacuesta G, Issekutz A, Warrington R, Yang W, Dean J, Kanani A, Stark D, McCusker C, Wagner E, Rivard GE, Leith E, Tsai E, MacSween M, Lyanga J, Serushago B, Leznoff A, Waserman S, de Serres J. Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:629-37.
11. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, Fay AC, Longhurst HJ, Morrison L, Price A, Price M, Watters D. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol*. 2005;139:379-94.
12. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med*. 2003;163:1229-35.
13. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:349-54.
14. Wall RT, Frank M, Hahn M. A review of 25 patients with

- hereditary angioedema requiring surgery. *Anesthesiology*. 1989;71:309-11.
15. Caballero T, Baeza ML, Cabafias R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, González-Quevedo T, Guilarte M, Jurado-Palomo J, Larco JJ, López-Serrano MC, López-Trascasa M, Marcos C, Muñoz-Caro JM, Pedrosa M, Prior N, Rubio M, Sala-Cunill A. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011;21:422-41.
  16. Farkas H, Gyeney L, Gidófalvy E, Füst G, Varga L. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. *J Oral Maxillofac Surg*. 1999;57:404-8.
  17. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid: preoperative prophylactic therapy for patients with hereditary angioneurotic edema. *J Allergy Clin Immunol*. 1977;60:38-40.
  18. Crosher R. Intravenous tranexamic acid in the management of hereditary angioedema. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1987;25:500-6.
  19. Leimgruber A, Jacques WA, Spaeth PJ. Hereditary angioedema: uncomplicated maxillofacial surgery using short-term C1 inhibitor replacement therapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1993;101:107-12.
  20. Langton D, Weiner J, Fary W. C1-esterase inhibitor concentrate prevents upper airway obstruction in hereditary angioedema. *Med J Aust*. 1994;160:383-4.
  21. Zuraw BL. Current and future therapy for hereditary angioedema. *Clin Immunol*. 2005;114:10-6.
  22. Pence HL, Evans R, Guernsey LH, Gerhard RC. Prophylactic use of epsilon aminocaproic acids for oral surgery in a patient with hereditary angioneurotic edema. *J Allergy Clin Immunol*. 1974;53:298-302.
  23. Atkinson JC, Frank MM. Oral manifestations and dental management of patients with hereditary angioedema. *J Oral Pathol Med*. 1991;20:139-42.
  24. Hardie J, Ringland T, Yang WH, Wagner V. Potentially fatal hereditary angioedema: a review and case report. *J Can Dent Assoc*. 1990;56:1096-9.
  25. De Serres J, Groner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: A review. *Transfus Apher Sci*. 2003;29:247-54.
  26. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;112:58-64.
  27. Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci*. 2003;29:221-7.
  28. Martínez-Saguer I, Rusick E, Aygören-Pürsün E, von Hentig N, Klingebiel T, Kreuz W. Pharmacokinetic analysis of human plasma-derived pasteurized C1-inhibitor concentrate in adults and children with hereditary angioedema: a prospective study. *Transfusion*. 2010;50:354-60.
  29. Lumry W, Busse P, Baker J, Davis-Lorton M, Hurewitz D, Grant A, White M, Mariano D, Kalfus I, Sampson M. Pre-procedure administration of C1 esterase inhibitor (human) for the prevention of hereditary angioedema attacks after medical, dental, or surgical procedures. Poster Nr1085. *Allergy*. 2011;66 Suppl 94:417-8.
  30. Clemens P. Short-term prophylactic treatment of hereditary angioedema type II with icatibant. *Allergy*. 2011;66 Suppl 94:429.
  31. Maves KK, Weiler JM. Tonsillectomy in a patient with hereditary angioedema after prophylaxis with C1 inhibitor concentrate. *Ann Allergy*. 1994;73:435-8.
  32. Cicardi M, González-Quevedo T, Caballero T, Bórk K, Williams A. DX-88 a recombinant inhibitor of human plasma kallikrein. Efficacy and safety in hereditary and acquired angioedema. *Mol Immunol*. 2003;40:197-8.

■ Manuscript received January 21, 2012; accepted for publication July 12, 2012.

■ Jesús Jurado-Palomo

Department of Allergology  
Hospital La Paz Health Research Institute (IdiPAZ)  
Paseo de la Castellana, 261  
28046 Madrid (Spain)  
E-mail: h72jupaj@yahoo.es

REVIEWS

## Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part I. Classification, Epidemiology, Pathophysiology, Genetics, Clinical Symptoms, and Diagnosis

Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema (SGBA) (Grupo Español de Estudio del Angioedema mediado por Bradicinina: GEAB)

T Caballero,<sup>1\*</sup> ML Baeza,<sup>2,3#</sup> R Cabañas,<sup>1#</sup> A Campos,<sup>4#</sup> S Cimbollek,<sup>5#</sup> C Gómez-Traseira,<sup>1#</sup> T González-Quevedo,<sup>5#</sup> M Guilarte,<sup>6#</sup> J Jurado-Palomo,<sup>7#</sup> JI Larco,<sup>1#</sup> MC López-Serrano,<sup>1#</sup> M López-Trascasa,<sup>1,8</sup> C Marcos,<sup>9#</sup> JM Muñoz-Caro,<sup>1</sup> M Pedrosa,<sup>1#</sup> N Prior,<sup>1#</sup> M Rubio,<sup>2#</sup> A Sala-Cunill<sup>6#</sup>

\*Coordinator of the SGBA/GEAB

#Members of the SGBA/GEAB in alphabetical order

<sup>1</sup>Servicio de Alergia, Hospital La Paz Health Research Institute (IdiPaz), Madrid, Spain

<sup>2</sup>Gregorio Marañón General University Hospital, Madrid, Spain

<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)-U761

<sup>4</sup>La Fe University Hospital, Valencia, Spain

<sup>5</sup>Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, Spain

<sup>6</sup>Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

<sup>7</sup>Nuestra Señora del Prado General Hospital, Talavera de la Reina, Toledo, Spain

<sup>8</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)-U754

<sup>9</sup>Vigo University Hospital Complex, Vigo, Spain

### ■ Abstract

**Background:** There are no Spanish guidelines or consensus statement on bradykinin-induced angioedema.

**Aim:** To review the pathophysiology, genetics, and clinical symptoms of the different types of bradykinin-induced angioedema and to draft a consensus statement in light of currently available scientific evidence and the experience of experts. This statement will serve as a guideline to health professionals.

**Methods:** The consensus was led by the Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema (SGBA), a working group of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. A review was conducted of scientific papers on different types of bradykinin-induced angioedema (hereditary and acquired angioedema due to C1 inhibitor deficiency, hereditary angioedema related to estrogens, angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors). Several discussion meetings of the SGBA were held in Madrid to reach the consensus.

**Results:** The pathophysiology, genetics, and clinical symptoms of the different types of angioedema are reviewed. Diagnostic approaches are discussed and the consensus reached is described.

**Conclusions:** A review of bradykinin-induced angioedema and a consensus on diagnosis are presented.

**Key words:** Angioedema. C1-inhibitor. Bradykinin. Estrogens. ACE inhibitors.



## ■ Resumen

**Introducción:** No existen guías previas españolas sobre el manejo del angioedema mediado por bradicinina.

**Objetivos:** Revisar la fisiopatología, genética y clínica y alcanzar un consenso sobre el diagnóstico de los diferentes tipos de angioedema mediado por bradicinina a la luz de la evidencia científica disponible y la experiencia de los expertos, que sirva como guía para profesionales de la salud.

**Métodos:** SGBA/GEAB, un grupo de trabajo de la SEIC dirigió el consenso. Se realizó una revisión de los documentos científicos publicados sobre los diferentes tipos de angioedema mediado por bradicinina [angioedema hereditario o adquirido por deficiencia de inhibidor de la C1 esterasa, angioedema hereditario relacionado con estr6genos (AEH tipo III, AEH-FXII), angioedema inducido por IECA (inhibidores del enzima convertidor de angiotensina)]. Hubo varias reuniones del SGBA/GEAB para alcanzar el consenso.

**Resultados:** Se revisan la fisiopatología, genética y clínica de los diferentes tipos de angioedema por bradicinina. Por otro lado, se discuten los procedimientos diagn6sticos y se describe el consenso alcanzado sobre el diagn6stico.

**Conclusiones:** Se presenta una revisión del angioedema mediado por bradicinina y un consenso sobre el diagn6stico del angioedema mediado por bradicinina.

**Palabras clave:** Angioedema. C1 inhibidor. Bradicinina. Estr6genos. Inhibidores de la ECA.

## Introduction

This paper is a consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema (AE) mediated by bradykinin (BK). It was drafted in light of current available scientific evidence and the experience of experts. It is intended to serve as a guideline for health professionals. We also performed a thorough review of published literature on BK-induced AE so that it could serve as a basis for consultation.

The first part of the consensus addresses the epidemiology, classification, genetics, pathophysiology, clinical symptoms, and diagnosis of BK-induced AE. Treatment, follow-up, and special situations (eg, contraception, pregnancy, blood donation, organ transplant) will be addressed in the second part [1].

BK-induced AE can be divided into 2 main groups: a) AE with a deficiency in the C1-esterase inhibitor (C1-INH), which may be hereditary (HAE-C1-INH) or acquired (AAE-C1-INH); and b) AE without C1-INH deficiency. AE without C1-INH deficiency comprises 2 subgroups: estrogen-related HAE and AE induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors (AE-ACEi) (Table 1).

a) Deficiency of functionally active C1-INH may be hereditary or acquired. The hereditary form (HAE-C1-INH) is a primary immunodeficiency and is the most common genetic defect of the complement system. Two phenotypic variants have been described [2-3]. Type I is the most common (85%) and is characterized by a quantitative decrease in C1-INH, which results in diminished functional activity (HAE-C1-INH type I). Type II (15%) is characterized by normal or high levels of C1-INH, which is dysfunctional (HAE-C1-INH type II). The acquired form (AAE-C1-INH) is biochemically characterized by low  $\gamma$ C1-INH concentrations and/or diminished C1-INH function and no family history. It is mainly associated

with B-cell lymphoproliferative diseases and occasionally with autoimmune, neoplastic, and infectious diseases. In some cases, autoantibodies to C1-INH interfere with its functional activity. The production of C1-INH is normal or slightly increased.

b) Recently, a hereditary variant of AE related to estrogens was described and was initially called hereditary angioedema type III (HAE type III) [4-5]. In this type, both C1-INH levels and function are normal or slightly decreased. HAE type III is heterogeneous, and, in some cases, a mutation has been detected in the *F12* gene (HAE-FXII) [6].

The remaining hereditary AE forms with normal C1-INH function and in which no mutations of the *C1NH* gene or the *F12* gene have been named HAE-unknown [6].

The prevalence of the different types of BK-induced AE is not known. It is estimated that HAE-C1-INH (types I and II) affects between 1 in 10,000 and 1 in 50,000 inhabitants, with no differences in prevalence in relation to gender and race. A national registry of patients with HAE-C1-INH types I and II has been published in Spain and reports a minimum national prevalence of 1.09/100,000 inhabitants [7].

Table 1. Classification of Bradykinin-Induced Angioedema

Bradykinin-induced AE	With C1-INH deficiency	Hereditary (HAE-C1-INH)	Type I (HAE-C1-INH Type I) Type II (HAE-C1-INH type II)
		Acquired (AAE-C1-INH)	
	With normal C1-INH	Hereditary (estrogen-related) (HAE type III)	With FXII mutation (HAE-FXII) Without FXII mutation (HAE-unknown)
			Associated with ACEi (AE-ACEi)

Abbreviations: AE, angioedema; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitors; C1-INH, C1 esterase inhibitor.

Although there are no prevalence and incidence studies on HAE-FXII and AAE-C1-INH, the prevalence of both conditions seems to be low. In contrast, the published prevalence of AE-ACEi is much higher, ranging from 0.1%-2.2% [8,9] to as high as 2.8%-6% in a prospective assessment of some clinical trials [10].

HAE-C1-INH, AAE-C1-INH, and HAE-FXII are rare diseases (prevalence of less than 1 in 2000 inhabitants) and are registered as such in the Orphanet database (<http://www.orpha.net/>). Since 1999, the European Union (EU) has had specific legislation on orphan drugs and rare diseases, which has helped the development of drugs for these types of diseases [11].

According to the experience of the Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema (SGBA) (Grupo Español de Estudio del Angioedema mediado por Bradicinina; GEAB), these illnesses are not well known by primary care physicians and other specialists, leading to problems in diagnosis and clinical management, especially in emergency treatment.

Although there are international guidelines on the management and treatment of AE due to C1-INH deficiency, application of these guidelines in Spain has proven difficult, due to regulatory and structural differences, uneven knowledge of the disease among health professionals (eg, physicians, chemists, nurses, and dentists), and differences in health care management. Therefore, we need to create diagnostic and treatment guidelines for BK-induced AE. This is the first consensus document to address BK-induced AE as a whole and not just as that caused by C1-INH deficiency.

## Methods

SGBA/GEAB, a working group of the Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC; *Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology*), led the consensus.

### *Bibliographic Search*

**Datasources:** A comprehensive search of the English-language scientific literature on different types of BK-induced AE was carried out on PubMed using the following key words: *angioedema, bradykinin, hereditary angioedema, acquired angioedema, C1 inhibitor deficiency, C1 inhibitor, estrogens, HAE type III, HAE-FXII, and angiotensin I-converting enzyme inhibitors*. Additional references were identified from the reference list of published articles. Searches were last updated on September 30, 2010.

### *Discussion*

Several discussion meetings were held in Madrid to reach the consensus.

### *Document*

Each author was responsible for a specific part of the manuscript and carried out the relevant search. The final document was elaborated by the coordinator (T Caballero) and reviewed by all the co-authors in successive rounds according to a modification of the Delphi method.

## Genetics

Genetic disorders differ according to the type of HAE.

### *Hereditary AE Due to C1-INH Deficiency or Dysfunction (HAE-C1-INH Types I and II)*

The C1-INH protein is encoded by the *C1NH* gene (GenBank X54486; Swiss-Prot P05155), also known as *SERPING1*, which is located on chromosome 11 sub-region q11-q13.1. This gene is characterized by the presence of frequent Alu repeats in the introns. Alu repeats are the largest multigene family in the human genome and may also act as nucleation points for homologous recombination between dispersed Alu elements. This could result in different genetic exchanges, including duplications, deletions, translocations, and insertions, and thereby favor genetic instability [12,13].

HAE-C1-INH is transmitted in an autosomal dominant manner, and patients are heterozygous, except in specific cases of patients with consanguineous parents [14,15]. The fact that heterozygous individuals have C1-INH levels between 5% and 30% of the normal range (far from the expected 50% for an autosomal dominant defect) seems to be due not only to a defect in the synthesis of C1-INH, but also to excessive catabolism of this protein in patients with HAE-C1-INH type I [16] or to a decrease in expression of mRNA of the normal *C1NH* allele [17].

Structural abnormalities of the *C1NH* gene in patients with HAE-C1-INH are very heterogeneous, with more than 200 mutations registered and only a few mutations encountered more than once [18-24]. A high prevalence of de novo mutations has been described in approximately 25% of cases of HAE-C1-INH [18,25]. The mutations are different in the 2 types of HAE due to C1-INH deficiency. In type I, they are very heterogeneous, are distributed throughout the *C1NH* gene, and consist of large rearrangements, including partial deletions and, less frequently, partial duplications [26-29]. In contrast, the mutations involved in HAE-C1-INH type II are located in the same position in exon 8 of the *C1NH* gene, which encodes the active center or hinge region, generating inactive C1-INH [30].

The genetic disorders described in HAE due to C1-INH deficiency are collected in large universal genetic databases (OMIM ID 106100, Human Gene Mutation Database 119041) and in a database specific to this disease (<http://hae.enzim.hu>), which includes genetic studies performed in Spain [23].

### *Hereditary AE Related to Estrogens (HAE Type III), Including Hereditary AE Associated With a Mutation in FXII (HAE-FXII)*

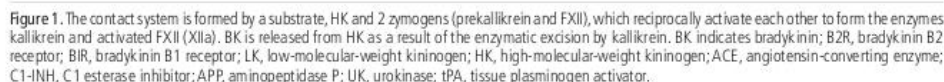
HAE type III is a highly heterogeneous entity that includes 2 or more conditions with different genetic causes. The existence of 2 different substitutions of one base for another in the DNA (missense mutation) has been demonstrated. These substitutions, p.Thr309Lys and p.Thr309Arg, are located at the same position in exon 9 of the gene that encodes FXII, which is located on chromosome 5 (OMIM 610618) [31-35]. To date, all patients whose cases have been published have been heterozygous for the 2 described mutations. The subgroup of HAE type III with the described mutations in *F12* is known as HAE-FXII [6].

This group of diseases shares a common element, namely, the presence of locally high transient and episodic levels of BK [8,10,32,36-43]. There is no inflammatory component or allergy, so treatment is very different from that of AE with an allergic or histaminergic origin [44-46].

weight kininogen (LW) [47] and the metabolites des-Arg-bradykinin and des-Arg-kallidin [50].

CPN is responsible for the transformation of BK into its active metabolite des-arginine<sup>7</sup>-bradykinin (des-Arg<sup>7</sup>-BK) or bradykinin-(1-8), which has low affinity for B2R but interacts with bradykinin type 1 receptor (B1R) [45]. ACE and neutral endopeptidase degrade BK into bradykinin-(1-7). Both bradykinin-(1-8) and bradykinin-(1-7) are degraded to bradykinin-(1-5) by ACE. For its part, APP inactivates BK by splitting the Arg residue [45].

The role of BK and B2R in the generation of AE is well understood [54] and has been the basis for the development of new treatments for HAE-C1-INH, such as icatibant acetate, a selective blocker of B2R [55]. B1R is closely related to





B2R and is activated by Lys-des-Arg<sup>9</sup>-BK and des-Arg<sup>9</sup>-BK, metabolites of kallidin and BK, respectively [45]. B1R is not expressed in a constitutional manner, but is induced in the cell membrane by inflammation, as occurs during the response to tissue damage, bacterial endotoxins (eg, lipopolysaccharides), and proinflammatory cytokines interleukin 1B (IL-1B) or tumor necrosis factor  $\alpha$  [48,56-59]. The involvement of B1R in the generation of AE is uncertain, although recent *in vivo* and *in vitro* studies in experimental animal models and with human cells suggest a possible contribution of B1R to the development and maintenance of AE, especially in the presence of proinflammatory cytokines [56].

All those factors that activate the contact system can produce an increase in the formation of BK and thereby increase the frequency and severity of AE attacks [40]. Similarly, inhibition or activation of enzymes involved in the metabolism of BK, as well as polymorphisms that affect their concentration or activity, can influence the generation of AE and, therefore, the severity of the clinical expression of this pathology.

Elevated levels of endogenous and exogenous estrogens can lead to worsening of AE episodes through various mechanisms [60,61]. Exogenous administration of estrogens may increase levels of FXII, kallikrein, and kinins [62-69] and inhibit ACE [70-72]. In addition, estrogens enhance the genetic expression and function of B2R [73].

ACEi produce a decrease in the catabolism of BK and thus an increase in BK plasma levels, resulting in worsening of the different types of BK-induced AE [6,74].

Trauma may trigger episodes of AE through contact system activation by the release of phospholipid microparticles from damaged cells and from activated platelets [74,75].

#### Angioedema With C1-INH Deficiency

In this group, AE is caused by a decrease in C1-INH or a deficit in the functioning of C1-INH, which in turn leads to an excessive increase in the production of BK [44].

The C1 fraction of complement (C1 esterase) is the first protein of the complement system. It circulates in an inactive form and is activated during immunological processes. Its function is to initiate the complement cascade, splitting off proteins from the classical pathway (C4 and C2) [76].

C1-INH, also called SERPING1, belongs to the serpin superfamily (serine protease inhibitors) [76] and is synthesized primarily in hepatocytes [77]. It acts both as an inhibitor of the first step in the activation of the classical complement pathway and as the main inhibitor of the contact system (through inhibition of activated FXII and of the conversion of prekallikrein into kallikrein) and hence as an inhibitor of the formation of BK [45].

C1-INH is the primary regulator of the activity of the complement C1r and C1s fractions, controlling both the rate of activation and inactivation of C1q [76]. In patients with excess functioning of C1 esterase due to a lack of C1-INH, levels of C2 and C4, the natural substrates of the complement C1s fraction, decrease much more pronouncedly during AE attacks [74,78]. The protein that follows C2 in the classical complement cascade is C3, and its level is usually

normal in patients with HAE-C1-INH, since it is controlled independently of C1-INH [79].

C1-INH also inactivates other proteases in the complement system (mannose-binding lectin-associated serine proteases [MASP-1 and MASP-2]) and in other plasma cascades, namely, the contact system (FXII and kallikrein), the coagulation system (factor XI and thrombin), and the fibrinolytic system (tissue plasminogen and plasmin) (Figure 1) [76].

C1-INH is the most potent inhibitor of the contact system; therefore, low concentrations can activate the system [45]. Its lack produces uncontrolled activation of FXII, leading to formation of kallikrein. The lack of C1-INH also produces activation of the fibrinolytic system with an increase in plasmin [80-81]. Kallikrein produces an increase in BK through its split from high-molecular-weight kininogen [41]. This step is facilitated by the presence of plasmin [82] (Figure 1).

**HAE-C1-INH:** The C1-INH deficiency is hereditary, producing either low levels of C1-INH (HAE-C1-INH type I) or normal levels of C1-INH with altered function (HAE-C1-INH type II). In both cases, there is uncontrolled activation of the complement system.

**AAE-C1-INH:** C1-INH deficiency is acquired. It is characterized by massive activation of the classical complement pathway and accelerated catabolism of C1-INH [83]. Initially, neoplastic lymphatic tissues were observed to consume C1-INH and components of the classical complement pathway [84,85]. The associated disease led to C1-INH consumption either by triggering massive activation of the classical complement pathway or by acting directly on C1-INH. Anti-idiotypic antibodies can react with M-components to form idiotype-anti-idiotypic complexes that bind C1q [86]. In addition, catabolism of C1-INH can increase through excessive activation of C1 esterase by abnormal proteins (globulins or immune complexes), which increases C1-C1-INH binding and depletion of both C1 and C1-INH [87]. Finally, a high percentage of patients have IgG, IgA, or IgM autoantibodies to C1-INH, which block C1-INH activity [88-90].

Regardless of the mechanism of C1-INH consumption, low levels of C1-INH are associated with an increase in activity of the complement and contact systems. This results in low levels of the complement C4 fraction in plasma and normal levels of C3 in plasma. C1q levels are frequently very low in the acquired form [91].

#### Angioedema Without C1-INH Deficiency

**Hereditary angioedema related to estrogens (HAE type III), including hereditary angioedema associated with a mutation in F12 (HAE-FXII):** In HAE type III, an increase in BK is produced through the activation of FXII. A highly conserved mutation has been detected in the *F12* gene (AE linked to FXII) (HAE-FXII) in a subgroup of patients (20%) [6,31,32,35]. Some studies have shown an increase in the amidolytic enzyme activity of FXII, but not in its plasma levels, in patients with HAE-FXII who are carriers of the p.Thr309Lys mutation [6,32]. Modification of FXII may activate the kinin system and cause excessive formation of BK and generation of AE [32]. The role of the *F12* gene mutation in the generation of AE remains unclear, and BK has not been confirmed as the final

mediator in HAE type III. However, the clinical similarities with HAE-C1INH [6,92,93], the marked worsening with estrogens [6,92,93] and ACEi [6,90,91], the lack of response to treatment with antihistamines and corticosteroids [6,92,93], and the response to treatment with tranexamic acid [55,92,94], pdhC1INH [6,92], and icatibant acetate [95] support the assertion that contact system activation is involved in its pathogenesis and that BK is the primary mediator [96].

The expression and plasma levels of FXII are regulated by estrogens [69], since there is an estrogen response element in the promoter region of the *F12* gene that contributes to an increase in its genetic expression during pregnancy [69,97]. This would explain the prevalence of the disease in females and the triggering of AE episodes by relatively high levels of estrogens.

In some patients, *ACE* and *APP* gene polymorphisms have been associated with lower circulating levels of these enzymes, which are responsible for the degradation of BK and its active metabolite [98].

**AE-ACEi:** BK and substance P have been implicated in the pathogenesis of AE induced by ACEi [41,99,100]. An increase in local BK is produced as a result of inhibition of its catabolism by the blocking of ACE [8,37,39,41,101] (Figure 1). ACEi slow the processing of C-terminal arginine residues of vasoactive peptides such as BK, thus prolonging their biological activity [102]. In some patients, there has been a decrease in the activity of dipeptidyl peptidase IV, which may contribute to an increase in BK by slowing down its metabolism [99,100].

CPN is responsible for the transformation of BK into its active metabolite, des-arg-BK, which is elevated in patients with AE-ACEi [102].

With the exogenous administration of ACEi, APP remains primarily responsible for the inactivation of BK and des-Arg-BK. Therefore, individuals with low plasma concentrations of aminopeptidase are more likely to develop AE at the onset of treatment with ACEi [101]. CPN or APP plasma activity and levels are reduced in some patients with AE-ACEi [50,103,104].

Insertion/deletion polymorphisms have been described in the *ACE* gene and are responsible for 50% of the variability in ACE serum levels [105]: insertion of the allele (I) is associated with reduced expression of ACE mRNA and a decrease in the degradation of BK [106]. Genetic variants of the gene that encodes APP (*XPNPEP2*) lead to reduced APP activity and higher levels of BK and des-Arg9-BK, which have been associated with a higher prevalence of AE-ACEi [104].

## Clinical Features

### Angioedema With C1-INH Deficiency

#### Hereditary Angioedema With C1-INH Deficiency or Dysfunction (HAE-C1-INH Types I and II)

HAE-C1-INH is characterized by recurrent episodes of submucosal or subcutaneous edema at various locations (face, extremities, buttocks, genitals, gastrointestinal tract, larynx, other) [91,107], which usually revert within 48 to 72 hours,

although they can persist for up to 5 days on rare occasions. Attacks that affect the extremities are the most common.

Clinical expression is extremely variable—some patients remain asymptomatic all their life—and has no significant correlation with C1-INH plasma concentrations [72]. According to the Spanish national registry, 13.7% of patients were asymptomatic [7]. Although symptoms can start at any stage of life, they most commonly appear at school age. Half of all patients present symptoms in the first decade of life and a third during the second. The condition tends to worsen after puberty [74].

Some patients experience symptoms that help to predict the attack (prodrome). These symptoms include sudden mood swings, anxiety, notable asthenia, itching, or skin paresthesia, the sensation of skin thickening, and erythema marginatum-like exanthema [74,108,109].

A precipitating factor can be identified in 50% of attacks (Table 2) [61,91,107,108,110,111].

Depending on the location of the edema, we can observe the following (Table 3):

**Cutaneous or peripheral involvement:** This is the most common manifestation and can affect the face, extremities, genitals, buttocks, and trunk. It is episodic, recurrent, circumscribed with poorly defined borders and without erythema, pruritus, or increased temperature. It is not associated with urticaria [74,91,112]. The extremities are the most commonly involved location.

**Gastrointestinal involvement:** Between 70% and 80% of patients present recurrent abdominal pain caused by edema in the stomach or intestinal wall [74,107,113] and free fluid in the peritoneal cavity. Gastrointestinal involvement is the only manifestation of the disease in up to 21% of cases, thereby delaying diagnosis [114]. Episodes can range from slight discomfort to intense abdominal pain and cramping that is refractory to analgesic treatment and progresses to abdominal distension, nausea, vomiting, and constipation (due to obstruction of the gastrointestinal tract). Sometimes, after the attack has resolved, passage of edema fluid from the wall to the intestinal lumen can lead to diarrhea [115,116].

Table 2. Precipitating Factors of Acute Angioedema Attacks in Patients With HAE-C1-INH

Psychological	Emotional stress, anxiety
Trauma (even minimal)	Particularly important are those affecting the oral cavity (dental manipulations, gastroscopy, bronchoscopy, orotracheal intubation)
Hormones	Menses, pregnancy, and puberty
Drugs	Estrogen-containing drugs (oral contraceptives, hormonal replacement therapy) and ACEi
Infections	Upper respiratory tract infections, <i>Helicobacter pylori</i> infection

Abbreviation: ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitors; HAE-C1-INH, hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency.



Table 3. Typical Symptoms of Bradykinin-Induced Angioedema

Location	Clinical Characteristics	Therapeutic Response
Skin	Recurrent nonerythematous, nonpruriginous, circumscribed angioedema, with no temperature increase. Not associated with urticaria	No response to conventional treatment with corticosteroids, antihistamines, and adrenaline. Good response to treatment with pdhC1INH, rhC1INH, icatibant acetate, and ecallantide
Gastrointestinal tract	Recurrent colicky abdominal pain (sometimes severe), abdominal distension, nausea, vomiting, constipation or diarrhea, orthostatic hypotension, dehydration, and hypovolemic shock. Differential diagnosis should be made with acute abdomen	No response to conventional treatment with analgesics. Good response to pdhC1INH, rhC1INH, icatibant acetate, and ecallantide
Larynx	Pharyngolaryngeal edema, upper airway collapse, asphyxia, and death	No response to conventional treatment with corticosteroids, antihistamines, and adrenaline. Good response to pdhC1INH, rhC1INH, icatibant acetate, and ecallantide

Hypovolemia, resulting from the loss of fluid, plasma expulsion, and vasodilation, can occur in some cases and may produce orthostatic hypotension, dehydration, and hypovolemic shock [117,118].

Differential diagnosis with acute surgical abdomen is often made in the emergency room, since there may be abdominal defense, as well as an elevation of the hematocrit to 65% and leukocytosis due to hemoconcentration [107,119]. Approximately one-third of patients with undiagnosed HAE are operated on unnecessarily during an abdominal attack [91].

**Laryngeal involvement:** This is the most serious clinical manifestation, as it can progress to collapse of the airways and death by asphyxiation. Some series describe laryngeal episodes that occur at least once in the patient's lifetime in 50% of cases [120] and as a first attack in some cases [121].

**Presentation at other sites:** Isolated cases have been reported of transient pleuritic symptoms due to pleural effusion [107], pancreatitis, nonviral hepatitis, hemiparesis, seizures due to local transient cerebral edema, and urinary symptoms [122,123].

#### Clinical Peculiarities in Children and Adolescents

Attacks that affect the extremities are the most common. Abdominal episodes are more frequent than laryngeal episodes [91,107,124], appearing as the initial symptom in 40%-80% of children [125-127].

Among the noteworthy precipitating factors in this age group are dentition, minimal mechanical trauma, upper respiratory infections, menstruation, and estrogen hormone contraception [61,91,107,124,128-132]. Restriction of physical activities is not recommended, but should be decided on an individual basis.

#### Angioedema With Acquired C1-INH Deficiency (AAE-C1-INH)

The clinical characteristics of AAE-C1-INH are indistinguishable from those of HAE-C1-INH. The distinctive features are as follows: 1) older age of onset (fourth and fifth decade of life or later) [133-134]; 2) no family history of AE

(although with HAE-C1-INH approximately 25% may have a de novo mutation [25]); 3) poorer response to pdhC1INH replacement therapy in acute attacks; 4) improved response to maintenance antifibrinolytic therapy; and 5) clinical manifestations of the associated disease that may appear years after onset of AE [74,135-137].

#### Angioedema Without C1-INH Deficiency

##### Hereditary Angioedema Related to Estrogens (HAE Type III), Including Hereditary Angioedema Associated With a Mutation in F12 (HAE-FXII)

AE episodes in women are clinically identical to HAE-C1-INH, although facial locations seem to be more frequent in some series [6]. Clinical symptoms generally start or are exacerbated in the presence of high levels of endogenous (pregnancy) or exogenous estrogens (oral contraceptives, hormone replacement therapy), ACEi, or ARB [4-6,138,139].

##### Angioedema Induced by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (AE-ACEi)

AE may develop in a minority of patients during treatment with ACEi. It is not dose-related, usually occurs after years of treatment, and can occur with any ACEi [39]. Sporadic episodes may occur during treatment with these drugs. It is clinically similar to those described above, primarily affects the orofacial region (tongue, lips), and could potentially be life-threatening, due to the development of laryngeal edema [140-143]. There have also been reports of abdominal AE, sometimes as the only location [101,144]. Episodes may persist for months, after medication has been withdrawn.

#### Diagnosis

The rarity and broad clinical heterogeneity of this disease

means it is often underdiagnosed, and there are significant diagnostic delays after the onset of symptoms. While declining, diagnostic delay is still around 13.1 years [7].

### Laboratory Diagnosis

#### Angioedema With C1-INH Deficiency (HAE-C1INH Type III and AAE-C1-INH)

Confirmation of clinical suspicion requires a reduction in C1-INH functional activity, which must be lower than 50% (see attached algorithm in Figure 2) [125].

Screening is conducted by determining C4, which is decreased not only during AE attacks, although some cases have reported normal C4 [145,146]. Therefore, when clinical suspicion is high, quantitative and functional values of C1-INH should be determined at the same time. Additionally, in those cases in which C4 is normal, it should be determined during an attack [123,147].

Quantitative and functional measurements of C1-INH rule out or confirm the disease and distinguish between HAE-C1-

INH type I and II (Table 4). Thus in type II, unlike type I, quantitative levels may be normal or even increased.

Diagnosis should be based on 2 quantitatively and/or functionally reduced readings of C4 and C1-INH, separated by 1 to 3 months.

On finding low levels of C4 and a reduction in C1-INH functional activity, C1-INH deficiency can be diagnosed with a specificity of 98%-100% [145] and with a negative predictive value of 96% [148]. As C4 deficiency is relatively common [7], determination of both parameters is necessary in order to establish a diagnosis. Moreover, C1-INH and C4 values do not correlate with clinical severity [74].

In the initial diagnosis, if the patient is being treated with attenuated androgens, C4 should be determined 2 weeks after the patient has stopped taking those drugs. If pdhC1INH or fresh frozen plasma (FFP) has been administered, the laboratory determination can be made on the third day after administration.

Antigenic levels of C1q are extremely useful for the diagnosis of AAE-C1-INH, in which they are typically diminished, and allow us to differentiate the acquired form

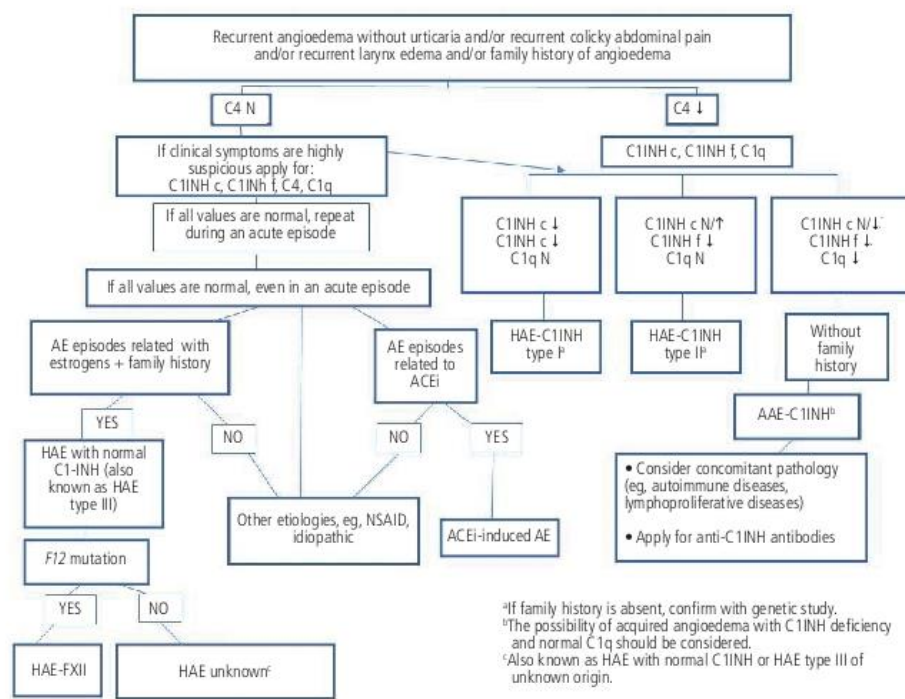


Figure 2. Diagnostic algorithm. AAE indicates acquired angioedema; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; C1-INH, C1 esterase inhibitor; HAE, hereditary angioedema; C1-INHc, C1-INH concentration; C1-INHf, C1-INH function; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

Table 4. Complement Values in the Different Types of Angioedema

Type	Antigenic C1-INH	Functional C1-INH	C4	C1q
HAE-C1-INH type I	↓	<50%	↓ <sup>a</sup>	N
HAE-C1-INH type II	N/↑	<50%	↓	N
AAE-C1-INH	↓/N	↓	↓	↓
HAE with normal C1-INH	N	N/↓ <sup>b</sup>	N	N
AE-ACEi	N	N	N	N

Abbreviations: AE-ACEi, angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors; AAE-C1-INH, acquired angioedema due to C1 inhibitor deficiency; HAE-C1-INH, hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency; N, normal.

<sup>a</sup>Can be normal in some cases.

<sup>b</sup>Can be mildly decreased in some patients [6].

of AE (AAE-C1-INH) from the hereditary form (HAE-C1-INH) [91]. However, C1q can also be diminished in some cases of HAE-C1-INH, such as homozygous individuals, and sometimes in cases temporarily due to other causes, such as the presence of autoantibodies and viral infections [149-151].

As for other complement parameters, CH50 may be diminished or normal. Serum C2 levels are diminished during AE attacks, but are seldom normal between attacks in some patients. However, CH50 and C2 determinations are complex and not indicated in the study of HAE-C1-INH [152]. The levels of the other complement factors are normal in this type of AE.

#### Laboratory Techniques

The methods for determining the various parameters are specified in Table 5.

Table 5. Laboratory Techniques for Measurement of Complement Values. Adapted from [148,153]

Measurement	Technique	Substrate	Comments
C4	Radial immunodiffusion or nephelometry	Sera or plasma (sodium citrate or EDTA)	
Quantitative C1-INH	Radial immunodiffusion or nephelometry or ELISA	Sera or plasma (sodium citrate or EDTA)	
Functional C1-INH <sup>a</sup>	Chromogenic assay	Plasma (sodium citrate or EDTA)	Freeze below ±20°C
C1q	Radial immunodiffusion	Sera or plasma	

Abbreviations: AE, angioedema; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitors; C1-INH, C1 esterase inhibitor.

The functional activity of C1-INH should be determined by a chromogenic method rather than by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), due to its high discriminatory power (positive predictive value of 98%) [153]. As a reference standard, an established mixture of more than 50 plasma samples should be used [74,147], and this must be preserved in optimum conditions. The determination should be made in plasma, and the samples preserved below ±20°C [153]. Consequently, determinations should be conducted in experienced laboratories.

A false-positive diagnosis can be ruled out with the determination of functional activity of C1-INH along with the determination of C4, provided that storage conditions and the technique used are correct.

#### Angioedema Without C1-INH Deficiency (HAE Type III and AE-ACEi)

In HAE without C1-INH deficiency, both for cases when the *F12* mutation is present and for cases when the cause of AE is not known, C4 and quantitative and functional values for C1-INH are normal. There are cases, however, in which C1-INH function is slightly diminished [6]. It has been hypothesized that the decrease may be due to uncontrolled proteolysis of C1-INH by contact system proteases, such as *F12*, whose expression is regulated by estrogens [33]. Therefore, this form of AE should be suspected in cases with a positive family history and when the angioedema is associated with exogenous estrogens or with hyperestrogenic states such as pregnancy. Confirmation of the diagnosis should be established through genetic testing, although, as already explained, the *F12* gene mutation is not present in all patients.

In AE-ACEi, the values of complement factors are also normal. It should be suspected in all patients with AE (especially if located on the head and neck) who are receiving ACEi and do not respond to treatment with antihistamines, corticosteroids, or adrenaline. Normal results in the study of complement factors help to reinforce clinical suspicion and to rule out the possibility of AE with C1-INH deficiency.

#### Genetic Study

Although the genetic study will confirm the diagnosis, it is especially useful in the following situations [154]:

- Early diagnosis of offspring (before 1 year of age).
- Case studies with high clinical suspicion where the complement study is inconclusive.
- Cases with no family history, in order to characterize a possible de novo mutation.
- Doubtful cases, in order to differentiate the hereditary form from the acquired form.
- Pre-implantation genetic diagnosis.
- Diagnosis of HAE type III (HAE with no C1-INH deficiency): detection of the *FXII* mutation is the only test to date that confirms the diagnosis of HAE-FXII.



### Diagnosis in Offspring

Children of parents with HAE-C1-INH types I and II have a 50% risk of inheriting the disease. Some authors propose searching for the genetic mutation, if it is known, in cord blood [155]. Determination of antigenic and functional C1-INH levels in cord blood is not very useful, since data indicate that they are reduced in the cord blood of 30%-50% of normal infants [155,156].

In the absence of a genetic diagnosis, it is advisable to wait until the infant is at least 1 year old before making a determination of C1-INH, since false positives and false negatives are often reported in determinations in infants younger than a year.

### Clinically Suspected Diagnosis in the Emergency Department

We must consider a diagnosis of BK-induced AE in the following cases:

- Peripheral AE with no urticaria and/or pharyngo-laryngeal edema that does not respond to treatment with optimal doses of adrenaline, antihistamines, and/or corticosteroids.
- Recurrent abdominal cramps within the differential diagnosis of acute abdomen. Ultrasound has proven exceptionally useful in the diagnosis [157,158]. Findings may be variable and include ascites, thickening of the abdominal wall, and intestinal hypermotility or hypomotility. These findings have also been reported after computed tomography scan [159]; however, exploration by ultrasound is preferable for reasons of safety.
- In patients treated with ACEi who do not respond to conventional treatment.

In cases that are refractory to conventional treatment, pdhC1INH or icatibant acetate can be considered (see Treatment). The therapeutic response will be useful for diagnosis. In these cases, although determination of complement factor levels is not considered urgent, it is advisable to take samples of plasma in EDTA or citrate before administering pdhC1INH or FFP for further diagnosis.

The final version has been read and approved by all the authors.

### Financial Support

Dr. Teresa Caballero is a researcher with the Hospital La Paz Health Research Institute (IdiPaz) program for promoting research activities (2009).

Publication of this manuscript is sponsored by the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology (SEAIC) and IdiPaz.

### Acknowledgments

We would like to thank SEAIC for support with the preparation of this consensus.

### Conflict of interest/Disclosures

Dr María Luisa Baeza has not received sponsorship for educational purposes and has not been paid for providing consultancy services. She has taken part in a clinical trial sponsored by Jerini AG/Shire.

Dr Teresa Caballero has received sponsorship for educational purposes, has been paid for providing consultancy services, and has taken part in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire, CSL-Behring, Dyax Corp, Pharming NV, and Viropharma Pharmaceutical.

Dr Rosario Cabañas has received sponsorship for educational purposes and has taken part in clinical trials sponsored by CSL-Behring, Dyax Corp, and Pharming NV.

Dr Angel Campos has received sponsorship for educational purposes and for providing consultancy services and has taken part in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire and Pharming NV.

Dr Stefan Cimbollek has received sponsorship for educational purposes and has taken part in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire, CSL-Behring, and Pharming NV.

Dr Carmen Gómez-Traseira has received sponsorship for educational purposes sponsored by Jerini AG/Shire.

Dr Teresa Gonzalez-Quevedo has received sponsorship for educational purposes, has been paid as lecturer by Jerini AG/Shire, and has taken part in clinical trials sponsored by CSL-Behring, Dyax Corp, and Pharming NV.

Dr Mar Guilarte has received sponsorship for educational purposes and has participated in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire and Pharming NV.

Dr Jesús Jurado-Palomo has taken part in clinical trials sponsored by CSL-Behring and Pharming NV.

Dr José Ignacio Larco has taken part in a clinical trial sponsored by CSL-Behring.

Dr María Concepción López-Serrano has received sponsorship for educational purposes, has been paid for providing consultancy services, and has taken part in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire, CSL-Behring, Dyax Corp, and Pharming NV.

Dr Margarita López Trascasa has received sponsorship for educational purposes sponsored by Jerini AG/Shire.

Dr Carmen Marcos has been paid for providing consultancy services sponsored by Jerini AG/Shire.

Dr Jesús Muñoz has not received sponsorship for educational purposes, has not been paid for providing consultancy services, and has not taken part in any clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire, CSL-Behring, Dyax Corp, Pharming NV, and Viropharma Pharmaceutical.

Dr María Pedrosa has received sponsorship for educational purposes and has taken part in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire, CSL-Behring, and Pharming NV.

Dr Nieves Prior has received sponsorship for educational purposes and has taken part in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire, CSL-Behring, Dyax Corp, and Pharming NV.

Dr María Rubio has received sponsorship for educational purposes, has been paid for providing consultancy services, and has taken part in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire.

Dr Anna Sala has received sponsorship for educational purposes, has been paid for providing consultancy services, and has taken part in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire and Pharming NV.

## References

- Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, González-Quevedo T, Guilarte M, Jurado-Palomo J, Larco JI, López-Serrano MC, López-Trascasa M, Marcos C, Muñoz-Caro JM, Pedrosa M, Prior N, Rubio M, Sala-Cunill A. Spanish Consensus on the Diagnosis, Management And Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part II. Treatment, Follow-Up, and Special Situations. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011 (in press).
- Rosen FS, Austen KE. The "neurotic edema" (hereditary angioedema). *N Engl J Med*. 1969;280:1356-7.
- Rosen FS, Alper CA, Pensky J, Klempner MR, Donaldson VH. Genetically determined heterogeneity of the C1 esterase inhibitor in patients with hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest*. 1971;50:2143-9.
- Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000;356:213-7.
- Binkley KE, Davis A 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:546-50.
- Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:129-34.
- Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, Lopez-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94:498-503.
- Malde B, Regalado J, Greenberger PA. Investigation of angioedema associated with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:57-63.
- Vleeming W, van Amsterdam JG, Stricker BH, de Wildt DJ. ACE inhibitor-induced angioedema. Incidence, prevention and management. *Drug Saf*. 1998;18:171-88.
- Byrd JB, Adam A, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26:725-37.
- Regulation (EC) no 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on Orphan Medicinal Products. L18, (22-01-2000, 2000).
- Carter PE, Duponchel C, Tosi M, Fothergill JE. Complete nucleotide sequence of the gene for human C1 inhibitor with an unusually high density of alu elements. *Eur J Biochem*. 1991;197:301-8.
- Cooper DN, Krawczak M. Mechanisms of insertional mutagenesis in human genes causing genetic disease. *Hum Genet*. 1991;87:409-15.
- Blanch A, Roche O, Urrutia I, Gamboa P, Fontan G, Lopez-Trascasa M. First case of homozygous C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1330-5.
- López-Lera A, Favier B, Mena de la Cruz R, Garrido S, Drouet C, López-Trascasa M. A new case of homozygous C1-inhibitor deficiency suggests a role for Arg378 in the control of kinin pathway activation. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:1307-10.e3.
- Quastel M, Harrison R, Cicardi M, Alper CA, Rosen FS. Behavior in vivo of normal and dysfunctional C1 inhibitor in normal subjects and patients with hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest*. 1983;71:1041-6.
- Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. C1 inhibitor gene expression in patients with hereditary angioedema: quantitative evaluation by means of real-time RT-PCR. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Sep;114(3):638-44.
- Tosi M. Molecular genetics of C1 inhibitor. *Immunobiology*. 1998;199:358-65.
- Blanch A, Roche O, López-Granados E, Fontan G, López-Trascasa M. Detection of C1 inhibitor (SERPING1/C1NH) mutations in exon 8 in patients with hereditary angioedema: evidence for 10 novel mutations. *Hum Mutat*. 2002;20:405-6.
- Roche O, Blanch A, Duponchel C, Fontan G, Tosi M, López-Trascasa M. Hereditary angioedema: The mutation spectrum of SERPING1/C1NH in a large Spanish cohort. *Hum Mutat*. 2005;26:135-44.
- Bowen B, Hawk JJ, Sibunka S, Hovick S, Weiler JM. A review of the reported defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four new mutations. *Clin Immunol*. 2001;98:157-63.
- Kalmar L, Bors A, Farkas H, Vas S, Fandl B, Füst G, Tordai A. Mutation screening of the C1 inhibitor gene among Hungarian patients with hereditary angioedema. *Hum Mutat*. 2003;22:498.
- Kalmar L, Hegedus T, Farkas H, Nagy M, Tordai A. HAEdb: A novel interactive, locus-specific mutation database for the C1 inhibitor gene. *Hum Mutat*. 2005;25:1-5.
- Pappalardo E, Caccia S, Suffritti C, Tordai A, Zingale LC, Cicardi M. Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: functional and structural correlates. *Mol Immunol*. 2008;45:3536-44.
- Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, Tosi M. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:1147-54.
- Stoppa-Lyonnet D, Tosi M, Laurent J, Sobel A, Lagrue G, Meo T. Altered C1 inhibitor genes in type I hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 1987;317:1-6.
- Stoppa-Lyonnet D, Carter PE, Meo T, Tosi M. Clusters of intragenic alu repeats predispose the human C1 inhibitor locus to deleterious rearrangements. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:1551-5.
- Stoppa-Lyonnet D, Duponchel C, Meo T, Laurent J, Carter PE, Arala-Chaves M, Cohen JHM, Dewald G, Goetz J, Hauptmann G, Lagrue G, Lesavre P, Lopez-Trascasa M, Misiano G, Moraine C, Sobel A, Späth PJ, Tosi M. Recombinational biases in the rearranged C1-inhibitor genes of hereditary angioedema patients. *Am J Hum Genet*. 1991;49:1055-62.
- Carugati A, Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema. *Mol Immunol*. 2001;38:161-73.
- Donaldson VH, Bissler JJ. C1- inhibitors and their genes: an update. *J Lab Clin Med*. 1992;119:330-3.
- Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;343:1286-9.
- Cichon S, Martin L, Hennies HC, Muller F, Van Driessche K, Karpushova A, Stevens W, Colombo R, Renné T, Drouet C, Bork



- K, Nöthen MM. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet.* 2006;79:1098-104.
33. Bouillet L, Ponard D, Rousset H, Cichon S, Drouet C. A case of hereditary angio-oedema type III presenting with C1-inhibitor cleavage and a missense mutation in the F12 gene. *Br J Dermatol.* 2007;156:1063-5.
34. Bell CG, Kwan E, Nolan RC, Baumgart KW. First molecular confirmation of an Australian case of type III hereditary angioedema. *Pathology.* 2008;40:82-3.
35. Prieto A, Tornero P, Rubio M, Fernández-Cruz E, Rodríguez-Sainz C. Missense mutation Thr309Lys in the coagulation factor XII gene in a Spanish family with hereditary angioedema type III. *Allergy.* 2009;64:284-6.
36. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med.* 1992;117:234-42.
37. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet.* 1998;351:1693-7.
38. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Local bradykinin generation in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:1321-2.
39. Sabroe RA, Black AK. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angio-oedema. *Br J Dermatol.* 1997;136:153-8.
40. Cugno M, Cicardi M, Bottasso B, Coppola R, Paonessa R, Mannucci PM, Agostoni A. Activation of the coagulation cascade in C1-inhibitor deficiencies. *Blood.* 1997;89:3213-8.
41. Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol.* 2003;3:311-7.
42. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med.* 2002;347:621-2.
43. Davis AE 3rd. The pathogenesis of hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci.* 2003;29:195-203.
44. Davis AE 3rd. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol.* 2005;114:3-9.
45. Cugno M, Zanichelli A, Foeni F, Caccia S, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med.* 2009;15:69-78.
46. Kaplan AP, Ghebrehewet B. The plasma bradykinin-forming pathways and its interrelationships with complement. *Mol Immunol.* 2010;47:2161-9.
47. Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol Rev.* 1992;44:1-80.
48. Leeb-Lundberg LM, Marceau F, Muller-Esterl W, Pettibone DJ, Zuraw BL. International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences. *Pharmacol Rev.* 2005;57:27-77.
49. McEachern AE, Shelton ER, Bhakta S, Obemolte R, Bach C, Zuppan P, Fujisaki J, Aldrich RW, Jamagin K. Expression cloning of a rat B2 bradykinin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88:7724-8.
50. Moreau ME, Garbacki N, Molinaro G, Brown NJ, Marceau F, Adam A. The kallikrein-kinin system: Current and future pharmacological targets. *J Pharmacol Sci.* 2005;99:6-38.
51. Erdos EG, Sloane EM. An enzyme in human blood plasma that inactivates bradykinin and kallidins. *Biochem Pharmacol.* 1962;11:585-92.
52. Blais C Jr, Rouleau JL, Brown NJ, Lepage Y, Spence D, Munoz C, Friberg J, Geadah D, Gervais N, Adam A. Serum metabolism of bradykinin and des-Arg9-bradykinin in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunopharmacology.* 1999;43:293-302.
53. Cyr M, Lepage Y, Blais C Jr, Gervais N, Cugno M, Rouleau JL, Adam A. Bradykinin and des-arg(9)-bradykinin metabolic pathways and kinetics of activation of human plasma. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001 Jul;281(1):H275-83.
54. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis AE 3rd. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest.* 2002 Apr;109(8):1057-63.
55. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (icatibant). *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1497-503.
56. Bossi F, Fischetti F, Regoli D, Durigutto P, Frossi B, Gobeil F Jr, Ghebrehewet B, Peersdike EI, Cicardi M, Tedesco F. Novel pathogenic mechanism and therapeutic approaches to angioedema associated with C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1303,10.e4.
57. Menke JG, Borkowski JA, Bierilo KK, MacNeil T, Derrick AW, Schneck KA, Ransom RW, Strader CD, Linemeyer DL, Hess JF. Expression cloning of a human B1 bradykinin receptor. *J Biol Chem.* 1994;269:21583-6.
58. Marceau F, Bachvarov DR. Kinin receptors. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1998;16:385-401.
59. Marceau F, Sabourin T, Houle S, Fortin JP, Pettitclerc E, Molinaro G, Adam A. Kinin receptors: functional aspects. *Int Immunopharmacol.* 2002;2:1729-39.
60. Bouillet L, Longhurst B, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, Caballero T, Drouet C, Farkas H, Massot C, Nielsen EW, Ponard D, Cicardi M. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:484.e1,484.e4.
61. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med.* 2003;114:294-8.
62. Gordon EM, Ratnoff OD, Saito H, Donaldson VH, Pensky J, Jones PK. Rapid fibrinolysis, augmented Hageman factor (factor XII) titers, and decreased C1 esterase inhibitor titers in women taking oral contraceptives. *J Lab Clin Med.* 1980;96:762-9.
63. Citarella F, Misiti S, Felici A, Farsetti A, Pontecorvi A, Fantoni A. Estrogen induction and contact phase activation of human factor XII. *Steroids.* 1996;61:270-6.
64. Gordon EM, Douglas JG, Ratnoff OD, Arafah BM. The influence of estrogen and prolactin on Hageman factor (factor XII) titer in ovariectomized and hypophysectomized rats. *Blood.* 1985;66:602-5.
65. Chen LM, Chung P, Chao S, Chao L, Chao J. Differential regulation of kininogen gene expression by estrogen and progesterone in vivo. *Biochim Biophys Acta.* 1992;1131:145-51.
66. Hoem NO, Johannesen S, Hauge G, Rud AC, Sandem S, Briseid K. Contact activation factors in plasma from women using oral contraceptives--increased levels of factor XII, kinin-free high

- molecular weight kininogen and acetone-activated kallikrein. *Thromb Res.* 1991;64:427-34.
67. Wessler S. Estrogen-associated thromboembolism. *Ann Epidemiol.* 1992;2:439-43.
  68. Campbell SJ, Mackie IJ, Robinson GE, Machin SJ. Contact factor mediated fibrinolysis is increased by the combined oral contraceptive pill. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100:79-84.
  69. Farsetti A, Misiti S, Citarella F, Felici A, Andreoli M, Fantoni A, Sacchi A, Pontecorvi A. Molecular basis of estrogen regulation of Hageman factor XII gene expression. *Endocrinology.* 1995;136:5076-83.
  70. Nogawa N, Sumino H, Ichikawa S, Kumakura H, Takayama Y, Nakamura T, Kanda T, Mizunuma H, Kurabayashi M. Effect of long-term hormone replacement therapy on angiotensin-converting enzyme activity and bradykinin in postmenopausal women with essential hypertension and normotensive postmenopausal women. *Menopause.* 2001;8:210-5.
  71. Gallagher PE, Li P, Lenhart JR, Chappell MC, Brosnihan KB. Estrogen regulation of angiotensin-converting enzyme mRNA. *Hypertension.* 1999;33:323-8.
  72. Sumino H, Ichikawa S, Ohya Y, Nakamura T, Kanda T, Sakamoto H, Sakamaki T, Mizunuma H, Kurabayashi M. Effects of hormone replacement therapy on serum angiotensin-converting enzyme activity and plasma bradykinin in postmenopausal women according to angiotensin-converting enzyme-genotype. *Hypertens Res.* 2003;26:53-8.
  73. Madeddu P, Emanueli C, Song Q, Varoni MV, Demontis MP, Anania V, Glorioso N, Chao J. Regulation of bradykinin B2-receptor expression by oestrogen. *Br J Pharmacol.* 1997;121:1763-9.
  74. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, Bucher C, Castaldo AJ, Cicardi M, Davis AE, De Carolis C, Drouet C, Duponchel C, Farkas H, Fáy K, Fekete B, Fischer B, Fontana L, Füst G, Giacomelli R, Gröner A, Hack CE, Harmat G, Jakenfelds J, Juers M, Kalmár L, Kaposi PN, Karádi I, Kitzinger A, Kollár T, Kreuz W, Lakatos P, Longhurst HJ, Lopez-Trascasa M, Martínez-Saguer I, Monnier N, Nagy I, Németh E, Nielsen EW, Nuijens JH, O'grady C, Pappalardo E, Penna V, Perricone C, Perricone R, Rauchi U, Roche O, Rusick E, Späth PJ, Szendei G, Takács E, Tordai A, Truedsson L, Varga L, Visy B, Williams K, Zanichelli A, Zingale L. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3 Suppl):S51-131.
  75. Schousboe I, Rasmussen MS, Lintner R. Dextran sulphate inhibits phospholipid and sulphatide mediated autoactivation of factor XII. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1994;5:503-9.
  76. Silverman GA, Bird PI, Carrell RW, Church FC, Coughlin PB, Gettins PG, Irving JA, Lomas DA, Luke CJ, Moyer RW, Pemberton PA, Remold-O'Donnell E, Salvesen GS, Travis J, Whisstock JC. The serpins are an expanding superfamily of structurally similar but functionally diverse proteins. Evolution, mechanism of inhibition, novel functions, and a revised nomenclature. *J Biol Chem.* 2001;276:33293-6.
  77. Johnson AM, Alper CA, Rosen FS, Craig JM. C1 inhibitor: Evidence for decreased hepatic synthesis in hereditary angioneurotic edema. *Science.* 1971;173:553-4.
  78. Strang CJ, Cholin S, Spragg J, Davis AE 3rd, Schneberger EE, Donaldson VH, Rosen FS. Angioedema induced by a peptide derived from complement component C2. *J Exp Med.* 1988 Nov 1;168:1685-98.
  79. Donaldson VH, Rosen FS. Action of complement in hereditary angioneurotic edema: the role of C1-esterase. *J Clin Invest.* 1964;43:2204-13.
  80. Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Activation of the contact system and fibrinolysis in autoimmune acquired angioedema: A rationale for prophylactic use of tranexamic acid. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93:870-6.
  81. Cugno M, Hack CE, de Boer JP, Eerenberg AJ, Agostoni A, Cicardi M. Generation of plasmin during acute attacks of hereditary angioedema. *J Lab Clin Med.* 1993;121:38-43.
  82. Kleniewski J, Blankenship DT, Cardin AD, Donaldson V. Mechanism of enhanced kinin release from high molecular weight kininogen by plasma kallikrein after its exposure to plasmin. *J Lab Clin Med.* 1992;120:129-39.
  83. Zingale LC, Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M. Acquired deficiency of the inhibitor of the first complement component: presentation, diagnosis, course, and conventional management. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26:669-90.
  84. Schreiber AD, Zweiman B, Atkins P, Goldwein F, Pietra G, Atkinson B, Abdou NI. Acquired angioedema with lymphoproliferative disorder: association of C1 inhibitor deficiency with cellular abnormality. *Blood.* 1976;48:567-80.
  85. Hauptmann G, Petitjean F, Lang JM, Oberling F. Acquired C1 inhibitor deficiency in a case of lymphosarcoma of the spleen. Reversal of complement abnormalities after splenectomy. *Clin Exp Immunol.* 1979;37:523-31.
  86. Geha RS, Quinti I, Austen KF, Cicardi M, Sheffer A, Rosen FS. Acquired C1-inhibitor deficiency associated with antiidiotype antibody to monoclonal immunoglobulins. *N Engl J Med.* 1985;312:534-40.
  87. Melamed J, Alper CA, Cicardi M, Rosen FS. The metabolism of C1 inhibitor and C1q in patients with acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;77:322-6.
  88. Jackson J, Sim RB, Whaley K, Feighery C. Autoantibody facilitated cleavage of C1-inhibitor in autoimmune angioedema. *J Clin Invest.* 1989;83:698-707.
  89. Bouillet-Clavayrolas L, Ponard D, Drouet C, Massot C. Clinical and biological distinctions between type I and type II acquired angioedema. *Am J Med.* 2003;115:420-1.
  90. Ponce IM, Caballero T, Reche M, Piteiro AB, López-Serrano MC, Fontan G, López-Trascasa M. Polyclonal autoantibodies against C1 inhibitor in a case of acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88:632-7.
  91. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992;71:206-15.
  92. Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C, Boccon-Gibod I, Drouet C, Cesbron JY, Lunardi J, Massot C, Bouillet L. Type III hereditary angio-oedema: clinical and biological features in a French cohort. *Allergy.* 2010;65:1331-6.
  93. Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:15.
  94. Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Massot C. [Non-histaminic angioedema management: Diagnostic and therapeutic interest of tranexamic acid]. *Rev Med Interne.* 2004;25:924-6.
  95. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Ponard D, Drouet C, Cesbron JY, Dumestre-Perard C, Monnier N, Lunardi J, Massot C, Gompel



- A. Bradykinin receptor 2 antagonist (icatibant) for hereditary angioedema type III attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103:448.
96. Bork K, Kleist R, Hardt J, Witzke G. Kalikrein-kinin system and fibrinolysis in hereditary angioedema due to factor XII gene mutation Thr309Lys. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009;20:325-32.
97. Klein-Hitpass L, Tsai SY, Greene GL, Clark JH, Tsai MJ, O'Malley BW. Specific binding of estrogen receptor to the estrogen response element. *Mol Cell Biol.* 1989;9:43-9.
98. Duan QL, Binkley K, Rouleau GA. Genetic analysis of factor XII and bradykinin catabolic enzymes in a family with estrogen-dependent inherited angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:906-10.
99. Lefebvre J, Murphey LJ, Hartert TV, Jiao Shan R, Simmons WH, Brown NJ. Dipeptidyl peptidase IV activity in patients with ACE-inhibitor-associated angioedema. *Hypertension.* 2002;39:460-4.
100. Byrd JB, Touzin K, Sile S, Gainer JV, Yu C, Nadeau J, Adam A, Brown NJ. Dipeptidyl peptidase IV in angiotensin-converting enzyme inhibitor associated angioedema. *Hypertension.* 2008;51:141-7.
101. Orr KK, Myers JR. Intermittent visceral edema induced by long-term enalapril administration. *Ann Pharmacother.* 2004;38:825-7.
102. Molinaro G, Cugno M, Pérez M, Lepage Y, Gervais N, Agostoni A, Adam A. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema is characterized by a slower degradation of des-arginine(9)-bradykinin. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303:232-7.
103. Kim KS, Kumar S, Simmons WH, Brown NJ. Inhibition of aminopeptidase P potentiates wheal response to bradykinin in angiotensin-converting enzyme inhibitor-treated humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;292:295-8.
104. Duan QL, Nikpoor B, Dube MP, Molinaro G, Meijer IA, Dion P, Rochefort D, Saint-Onge J, Flury L, Brown NJ, Gainer JV, Rouleau JL, Agostoni A, Cugno M, Simon P, Clavel P, Potier J, Wehbe B, Benarbia S, Marc-Aurele J, Chanard J, Foroud T, Adam A, Rouleau GA. A variant in XPNPEP2 is associated with angioedema induced by angiotensin I-converting enzyme inhibitors. *Am J Hum Genet.* 2005;77:617-26.
105. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 1990 Oct;86(4):1343-6.
106. Murphey LJ, Gainer JV, Vaughan DE, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism modulates the human in vivo metabolism of bradykinin. *Circulation.* 2000;102:829-32.
107. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med.* 1976;84:580-93.
108. Carreer FM. The C1 inhibitor deficiency. A review. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1992;30:793-807.
109. Farkas H, Harmat G, Fay A, Fekete B, Karadi I, Visy B, Varga L. Erythema marginatum preceding an acute oedematous attack of hereditary angioneurotic oedema. *Acta Derm Venereol.* 2001;81:376-7.
110. Farkas H, Fust G, Fekete B, Karadi I, Varga L. Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet.* 2001;358:1695-6.
111. Visy B, Fust G, Bygum A, Bork K, Longhurst H, Bucher C, Bouillet L, Cicardi M, Farkas H. *Helicobacter pylori* infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. *Helicobacter.* 2007;12:251-7.
112. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006;119:267-74.
113. Winnewisser J, Rossi M, Spath P, Burgi H. Type I hereditary angio-oedema. variability of clinical presentation and course within two large kindreds. *J Intern Med.* 1997;241:39-46.
114. Talavera A, Larraona JL, Ramos JL, López T, Maraver A, Arias J, Barrios A. Hereditary angioedema: An infrequent cause of abdominal pain with ascites. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:471-4.
115. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Beretta A, Zingale LC, Colombo M, Agostoni A. Pathogenetic and clinical aspects of C1 inhibitor deficiency. *Immunobiology.* 1998;199:366-76.
116. Frank MM. C1 esterase inhibitor: clinical clues to the pathophysiology of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78:848-50.
117. Cohen N, Sharon A, Golik A, Zaidenstein R, Modai D. Hereditary angioneurotic edema with severe hypovolemic shock. *J Clin Gastroenterol.* 1993;16:237-9.
118. Bork K. Hypovolemic shock caused by ascites in hereditary angioedema. *Med Klin (Munich).* 1998;93:554.
119. Caballero T, López-Serrano MC. Angioedema por déficit de C1-inhibidor. *Rev Esp Alergol Immunol Clin.* 2000;15:148-54.
120. Bork K, Hardt J, Schickentanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med.* 2003;163:1229-35.
121. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:349-54.
122. Van Dellen RC, Myers RP. Bladder involvement in hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 1980;55:277-8.
123. Nielsen EW, Gran JT, Straume B, Mellbye OJ, Johansen HT, Mollnes TE. Hereditary angio-oedema: new clinical observations and autoimmune screening, complement and kallikrein-kinin analyses. *J Intern Med.* 1996;239:119-30.
124. Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002 Jun;13:153-61.
125. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, Fay AC, Longhurst HJ, Morrison L, Price A, Price M, Watters D. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2005;139:379-94.
126. Donaldson VH, Rosen FS. Hereditary angioneurotic edema: a clinical survey. *Pediatrics.* 1966;37:1017-27.
127. Gwynn CM. Therapy in hereditary angioneurotic oedema. *Arch Dis Child.* 1974;49:636-40.
128. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, Varga L, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Binkley K, Zuraw B, Davis A 3rd, Hebert J, Ritchie B, Burnham J, Castaldo A, Menendez A, Nagy I, Harmat G, Bucher C, Lacuesta G, Issekutz A, Warrington R, Yang W, Dean J, Kanani A, Stark D, McCusker C, Wagner E, Rivard GE, Leith E, Tsai E, MacSween M, Lyanga J, Serushago B, Leznoff A, Waserman S, de Serres J. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:629-37.
129. Binkley KE, Davis AE 3rd. Estrogen-dependent inherited angioedema. *Transfus Apher Sci.* 2003;29:215-9.

130. Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci.* 2003;29:221-7.
131. Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, Farkas H, Varga L, Zingale LC, Binkley K, Wagner E, Adomaitis P, Brosz K, Burnham J, Warrington R, Kalicinsky C, Mace S, McCusker C, Schellenberg R, Celeste L, Hebert J, Valentine K, Poon MC, Serushago B, Neurath D, Yang W, Lacuesta G, Issekutz A, Hamed A, Kamra P, Dean J, Kanani A, Stark D, Rivard GE, Leith E, Tsai E, Waseman S, Keith PK, Page D, Marchesin S, Longhurst HJ, Kreuz W, Rusidke E, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Harmat G, Füst G, Li H, Bouillet L, Caballero T, Moldovan D, Späth PJ, Smith-Foltz S, Nagy I, Nielsen EW, Bucher C, Nordenfelt P, Xiang ZY. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review. VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(1 Suppl 2):S30-40.
132. Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C. Angioedema and oral contraception. *Dermatology.* 2003;206:106-9.
133. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS, Fearon DT. Acquired deficiency of the inhibitor of the first component of complement: report of five additional cases with commentary on the syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;75:640-6.
134. Cicardi M, Bisiani G, Cugno M, Späth P, Agostoni A. Autoimmune C1 inhibitor deficiency: report of eight patients. *Am J Med.* 1993;95:169-75.
135. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:274-81.
136. Castelli R, Delilieri DL, Zingale LC, Pogliani EM, Cicardi M. Lymphoproliferative disease and acquired C1 inhibitor deficiency. *Haematologica.* 2007;92:716-8.
137. Cugno M, Castelli R, Cicardi M. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: a bridging condition between autoimmunity and lymphoproliferation. *Autoimmun Rev.* 2008;8:156-9.
138. Martin L, Raison-Peyron N, Nothen MM, Cichon S, Drouet C. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor gene in a family with affected women and men is associated with the p.Thr328Lys mutation in the F12 gene. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:975-7.
139. Bork K, Gul D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med.* 2007 Nov;120(11):987-92.
140. Giannoccaro PJ, Wallace GJ, Higginson LA, Williams WL. Fatal angioedema associated with enalapril. *Can J Cardiol.* 1989;5:335-6.
141. Jason DR. Fatal angioedema associated with captopril. *J Forensic Sci.* 1992;37:1418-21.
142. Oike Y, Ogata Y, Higashi D, Matsumura T, Numata Y. Fatal angioedema associated with enalapril. *Intern Med.* 1993;32:308-10.
143. Ulmer JL, Garvey MJ. Fatal angioedema associated with lisinopril. *Ann Pharmacother.* 1992;26:1245-6.
144. Schmidt TD, McGrath KM. Angiotensin-converting enzyme inhibitor angioedema of the intestine: a case report and review of the literature. *Am J Med Sci.* 2002;324:106-8.
145. Tarzi MD, Hickey A, Forster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol.* 2007;149:513-6.
146. Karim Y, Griffiths H, Deacock S. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *J Clin Pathol.* 2004;57:213-4.
147. Zuraw BL, Sugimoto S, Curd JG. The value of rocket immunoelectrophoresis for C4 activation in the evaluation of patients with angioedema or C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78:1115-20.
148. Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE, Osborne J, Brown A, Virgo PF. A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol.* 2002;55:145-7.
149. Massa MC, Connolly SM. An association between C1 esterase inhibitor deficiency and lupus erythematosus: report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1982;7:255-64.
150. Farkas H, Csepregi A, Nemesanszky E, Par A, Gyeney L, Varga L, Füst G. Acquired angioedema associated with chronic hepatitis C. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:711-2.
151. Gerencer M, Burek V, Barrett NP, Dorner F. Acquired deficiency of functional C1-esterase inhibitor in HIV type 1-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1997;13:813-4.
152. Brickman CM, Tsokos GC, Chused TM, Balow JE, Lawley TJ, Santaella M, Hammer CH, Linton GF, Frank MM. Immunoregulatory disorders associated with hereditary angioedema. II. Serologic and cellular abnormalities. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;77:758-67.
153. Wagenaar-Bos IG, Drouet C, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bucher C, Bygum A, Farkas H, Füst G, Gregorek H, Hack CE, Hickey A, Joller-Jemelka HI, Kapusta M, Kreuz W, Longhurst H, Lopez-Trascasa M, Madalinski K, Naskalski J, Nieuwenhuys E, Ponard D, Truedsson L, Varga L, Nielsen EW, Wagner E, Zingale L, Cicardi M, van Ham SM. Functional C1-inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. *J Immunol Methods.* 2008 Sep 30;338(1-2):14-20.
154. Weiler CR, van Dellen RG. Genetic test indications and interpretations in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:958-72.
155. Zuraw BL. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. *Transfus Apher Sci.* 2003;29:239-45.
156. Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, Mollnes TE. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res.* 1994;35:184-7.
157. Branco-Ferreira M, Pedro E, Barbosa MA, Carlos AG. Ascites in hereditary angioedema. *Allergy.* 1998;53:543-5.
158. Laurent J, Toulet R, Lagrue G. Ultrasonography in the diagnosis of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet.* 1988;1:761.
159. Sadeghi N, Van Daele D, Hainaux B, Engelholm L, Michel O. Hereditary angio-edema involving the gastrointestinal tract: CT findings. *Eur Radiol.* 2001;11:99-101.

■ Manuscript received February 7, 2011; accepted for publication April 11, 2011.

#### ■ Teresa Caballero

Servicio de Alergia  
Hospital Universitario La Paz  
Paseo de la Castellana, 261  
28046 Madrid, Spain  
E-mail: tcaballero.hulp@salud.madrid.org

REVIEWS

## Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part II. Treatment, Follow-up, and Special Situations

Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema (SGBA) (Grupo Español de Estudio del Angioedema mediado por Bradicینina: GEAB)

T Caballero,<sup>1\*</sup> ML Baeza,<sup>2,3#</sup> R Cabañas,<sup>1#</sup> A Campos,<sup>4#</sup> S Cimbollek,<sup>5#</sup>  
C Gómez-Traseira,<sup>1#</sup> T González-Quevedo,<sup>5#</sup> M Guilarte,<sup>6#</sup> J Jurado-Palomo,<sup>7#</sup>  
JL Larco,<sup>1#</sup> MC López-Serrano,<sup>1#</sup> M López-Trascasa,<sup>1,8</sup> C Marcos,<sup>9#</sup> JM Muñoz-Caro,<sup>1</sup> M Pedrosa,<sup>1#</sup> N Prior,<sup>1#</sup> M Rubio,<sup>2#</sup> A Sala-Cunill<sup>6#</sup>

\*Coordinator of the SGBA/GEAB

#Members of the SGBA/GEAB in alphabetical order

<sup>1</sup>Servicio de Alergia, Hospital La Paz Health Research Institute (IdiPaz), Madrid, Spain

<sup>2</sup>Gregorio Marañón General University Hospital, Madrid, Spain

<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)-U761

<sup>4</sup>La Fe University Hospital, Valencia, Spain

<sup>5</sup>Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, Spain

<sup>6</sup>Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

<sup>7</sup>Nuestra Señora del Prado General Hospital, Talavera de la Reina, Toledo, Spain

<sup>8</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)-U754

<sup>9</sup>Vigo University Hospital Complex, Vigo, Spain

### ■ Abstract

**Background:** There are no previous Spanish guidelines or consensus statements on bradykinin-induced angioedema.

**Aim:** To draft a consensus statement on the management and treatment of angioedema mediated by bradykinin in light of currently available scientific evidence and the experience of experts. This statement will serve as a guideline to health professionals.

**Methods:** The consensus was led by the Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema, a working group of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. A review was conducted of scientific papers on different types of bradykinin-induced angioedema (hereditary and acquired angioedema due to C1 inhibitor deficiency, hereditary angioedema related to estrogens, angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors). Several discussion meetings were held to reach the consensus.

**Results:** Treatment approaches are discussed, and the consensus reached is described. Specific situations are addressed, namely, pregnancy, contraception, travelling, blood donation, and organ transplantation.

**Conclusions:** A review of and consensus on treatment of bradykinin-induced angioedema is presented.

**Key words:** Angioedema. C1-inhibitor. Bradykinin. Estrogens. ACE inhibitors.



## ■ Resumen

**Introducción:** No existen guías previas españolas sobre el manejo del angioedema mediado por bradicinina.

**Objetivos:** Alcanzar un consenso sobre el manejo y tratamiento del angioedema mediado por bradicinina a la luz de la evidencia científica disponible y la experiencia de los expertos, que sirva como guía para los profesionales de la salud.

**Métodos:** SGBA/GEAB, un grupo de trabajo de la SEAC dirigió el consenso. Se realizó una revisión de los documentos científicos publicados sobre los diferentes tipos de angioedema mediado por bradicinina [angioedema hereditario o adquirido por deficiencia de inhibidor de la C1 esterasa, angioedema hereditario relacionado con estr6genos (AEH tipo III, AEH-FXII), angioedema inducido por IECA (inhibidores del enzima convertidor de angiotensina). Hubo varias reuniones del SGBA/GEAB para alcanzar el consenso.

**Resultados:** Se revisan y discuten los diferentes tratamientos disponibles y se describe el consenso alcanzado. Se abordan situaciones específicas (embarazo, anticoncepción, viajes, hemodonación, trasplante de 6rganos).

**Conclusiones:** Se presenta una revisión del tratamiento del angioedema mediado por bradicinina y un consenso sobre su tratamiento en España.

**Palabras clave:** Angioedema. C1 inhibidor. Bradicinina. Estr6genos. Inhibidores de la ECA.

## Introduction

This is the second in a series of 2 papers that describe the consensus reached on the management and treatment of angioedema (AE) induced by bradykinin (BK).

Epidemiology, classification, genetics, pathophysiology, clinical symptoms, and diagnosis are addressed in Part I [1]. Part II addresses treatment, follow-up, and special situations.

A summary of the classification and nomenclature of the different types of bradykinin-induced angioedema (BK-AE) can be seen in Table 1.

Table 1. Classification of Bradykinin-Induced Angioedema

Bradykinin-induced AE	With C1-INH deficiency	Hereditary	Type I (HAE-C1-INH type I)
			Type II (HAE-C1-INH type II)
		Acquired (AAE-C1-INH)	
	With normal C1-INH	Hereditary (estrogen-related) (HAE type III)	With <i>F12</i> mutation (HAE-FXII)
			Without <i>F12</i> mutation (HAE-unknown)
		Associated with ACEi (AE-ACEi)	

Abbreviations: AE, angioedema; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitors; C1-INH, C1 esterase inhibitor.

## Methods

The methodology is described in Part I [1].

## Treatment

A schematic approach to treatment is shown in Table 2.

### A. Hereditary Angioedema With C1 Esterase Inhibitor Deficiency (HAE-C1-INH Types I and II)

#### 1. Secondary prevention

##### 1.1 Avoid precipitating factors

Early identification of precipitating factors is important (see Table 3).

**1.1.1. Infectious processes:** If infectious bacterial foci are detected (oral, sinus, respiratory, or digestive), antibiotic treatment (or surgery, if necessary) should be initiated.

In frequently recurring attacks that are mainly, but not exclusively, located in the abdomen, *Helicobacter pylori*

infection should be investigated and eradication therapy should be administered if detected [2-4].

**1.1.2. Trauma:** It is advisable to avoid trauma, especially in dental operations and in those medical and surgical interventions that carry a risk for AE (see short-term prophylaxis).

**1.1.3. Mental stress:** Situations of mental stress should be identified and the need for psychotherapy or psychoactive drug treatment evaluated [5,6].

**1.1.4. Drugs:** Drugs that can increase the frequency and severity of AE attacks (Table 3) should be avoided.

**1.1.4.1 Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi):** ACEi should be strictly avoided [7,8].

**1.1.4.2. Angiotensin II receptor blockers (ARB):** ARBs have not been shown to trigger AE episodes in patients with HAE-C1-INH and can be used with care [7].

**1.1.4.3. Estrogens:** Estrogens must be avoided in oral contraceptives, hormone replacement therapy, and estrogenically active drugs [8,9].

#### 1.2 Vaccination recommendations

**1.2.1.** Vaccination against hepatitis B virus is recommended

Table 2. Schematic Approach to Treatment

A. Hereditary angioedema with C1 esterase inhibitor deficiency or dysfunction
1. Secondary prevention
1.1. Avoidance of precipitating factors
1.1.1. Infectious processes
1.1.2. Trauma
1.1.3. Mental stress
1.1.4. Drugs
1.1.4.1. Angiotensin-converting enzyme inhibitors
1.1.4.2. Angiotensin receptor blockers
1.1.4.3. Estrogens
1.2. Vaccination recommendations
1.2.1. Hepatitis B virus vaccination
2. Drug treatment and support
2.1. Treatment for angioedema episode or acute attack
2.1.1. Plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate
2.1.2. Icatibant acetate
2.1.3. Other drugs
2.1.3.1. Ecallantide
2.1.3.2. Fresh frozen plasma
2.1.3.3. Intravenous tranexamic acid
2.1.4. Support treatment
2.1.5. Other medicines under development: recombinant human C1-INH (rhC1INH) (Ruconest)
2.2. Maintenance therapy or long-term prophylaxis
2.2.1. Attenuated androgens: danazol, stanozolol, oxalandrone
2.2.2. Antifibrinolytic agents
2.2.2.1. Epsilon-aminocaproic acid
2.2.2.2. Tranexamic acid
2.2.3. Plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate
2.3. Short-term prophylaxis
2.3.1. Plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate
2.3.2. Fresh frozen plasma
2.3.3. Attenuated androgens
2.3.4. Antifibrinolytic agents
2.3.5. Icatibant acetate
2.3.6. Ecallantide
2.4. Peculiarities of treatment in children and adolescents
2.4.1. Treatment of acute episodes
2.4.2. Long-term prophylaxis
2.4.3. Short-term prophylaxis
2.4.4. Educating patients and their families
B. Acquired angioedema with C1 esterase inhibitor deficiency
C. Hereditary angioedema related to estrogens, including hereditary angioedema associated with a mutation in <i>F12</i>
1. Secondary prevention: withdrawal of exogenous estrogens
2. Drug treatment
2.1. Treatment of acute attack
2.2. Maintenance therapy or long-term prophylaxis
2.3. Short-term prophylaxis
D. Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors

Table 3. Trigger Factors of Acute Edema in Patients With HAE-C1-INH

Psychological	Emotional stress, anxiety
Trauma (even minimal)	Especially important are those affecting the oral cavity (dental manipulations, gastroscopy, bronchoscopy, orotracheal intubation)
Hormonal	Menses, pregnancy, and puberty
Drugs	Estrogen-containing drugs (oral contraceptives, hormonal replacement therapy) and ACEi
Infections	Upper respiratory track infections, <i>Helicobacter pylori</i> infection

Abbreviations: ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitors; HAE-C1-INH, hereditary angioedema with C1 esterase inhibitor deficiency.

for nonimmunized patients when the diagnosis for the disease is made, since these patients might have to receive plasma derivatives [9,10].

## 2. Drug treatment and support

Treatment is usually considered at 3 different levels [8]:

### 2.1. Treatment of acute AE attacks

### 2.2. Maintenance therapy (long-term prophylaxis)

### 2.3. Short-term prophylaxis

#### 2.1 Treatment of an acute AE episode

It is important not to delay the administration of treatment, especially if the location of the attack is life-threatening [11,12].

Indications for treatment of acute episodes depend on the severity and location of the AE episodes. One should treat all episodes of glottic edema and also those that affect the cervicofacial or pharyngolaryngeal region, as well as most abdominal episodes. Peripheral episodes should be treated based on the impact on the patient's quality of life (Table 4).

Table 4. Indications for Long-term Prophylaxis, Short-term Prophylaxis and Symptomatic Treatment of Acute Edema Attacks

	Indication
Acute treatment	Edema of the glottis Pharyngolaryngeal edema Cervicofacial edema Abdominal edema Moderate to severe peripheral edema
Long-term prophylaxis (maintenance treatment)	Edema of the glottis More than 1 edema episode per month More than 1 severe abdominal attack More than 1 severe cervicofacial attack Altered quality of life
Short-term prophylaxis	Odontological manipulations Endoscopy, bronchoscopy Surgical wound infection



Table 5. Comparative Table of Approved and Investigational New Drugs for Treatment of Acute Edema Attacks in Patients With HAE-C1-INH

Drug	Trade Name	Company	Drug Description	Mechanism of Action	Administration Route	Doses in HAE-C1-INH	Half-life	Storage	Shelf Life	Adverse Events	Marketed in Spain
Human plasma derived C1-INH	Berinert	CSL-Behring	Human plasma-derived C1-esterase inhibitor	C1-INH replacement	Intravenous	20 U/kg	32-47 h	Room temperature (2-25°C)	30 mo	Theoretical risk for transmission of infectious agents Allergic reactions (rare) Thrombosis (with much higher doses)	August 2009
Human plasma derived C1-INH	Cetor	Sanoquin	Human plasma-derived C1-esterase inhibitor	C1-INH replacement	Intravenous	20 U/kg	48±10 h	2-8°C	3 y	Theoretical risk for transmission of infectious agents Thrombosis (with much higher doses)	No
Human plasma derived C1-INH	Cinryze <sup>a</sup>	Viropharma	Human plasma-derived C1-esterase	C1-INH replacement	Intravenous	1000 U	56±36 h	Room temperature	18 mo	Theoretical risk for transmission of infectious agents Thrombosis (with much higher doses)	No
Recombinant human C1-INH produced in transgenic rabbits (Conestat alfa)	Rhucin/Ruconest <sup>b</sup>	Pharming NV	Recombinant human C1-esterase inhibitor (produced in transgenic rabbits)	C1-INH replacement	Intravenous	50 U/kg	3 h	≤25°C	36 mo	Allergic reactions in patients with rabbit allergy Theoretical thrombotic risk with high doses	No
Icatibant acetate	Firazyr	Iterin/AG Shire	Synthetic peptide (10 aa)	Blockage of B2R	Subcutaneous	30 mg	1-2 h	Room temperature (2-25°C)	24 mo	Local reactions	March 2009
Ecallantide	Kalbitor	Dyax Corp	Synthetic protein (60 aa)	Selective inhibitor of plasma kallikrein	Subcutaneous	30 mg	20±0.5 h	Refrigerated (2-8°C) It can be stored up to 30°C for 14 days	36 mo	Drug hypersensitivity reactions (eg, anaphylaxis)	No

Abbreviations: B2R, B2 receptor; C1-INH, C1 esterase inhibitor; HAE, hereditary angioedema

<sup>a</sup>Cinryze is similar to Cetor, but with an added step: 2 nanofiltrations.

<sup>b</sup>Conestat alfa will be marketed as Ruconest in Europe and Rhucin in other parts of the world.

It is important to point out that this type of edema, which is triggered by an increase in BK levels, does not respond to therapy with antihistamines, corticosteroids, or adrenaline [8,13].

**2.1.1. Plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate (pdhC1INH) (C1 esterase inhibitor replenishment or replacement therapy):** pdhC1INH has proven effective in the resolution of acute AE attacks, both in uncontrolled studies of large series of patients and in placebo-controlled randomized clinical trials [11,14-22]. It comes in several pharmaceutical presentations: Berinert (CSL-Behring GmbH, Marburg, Germany), Cetor/Cebitor (Sanquin, Amsterdam, The Netherlands), and Cinryze (Viropharma Inc, Exton, Pennsylvania, USA) (see Table 5 for a comparison of available and investigational new drugs for acute treatment).

For more than 20 years, Berinert-P (CSL-Behring GmbH) has been available in Spain through the "Medicamentos Extranjeros" (Foreign Medications) office. Berinert-P is a purified and pasteurized pdhC1INH [23,24], which has an excellent postlaunch record for effectiveness and safety [23,24]. It was finally marketed in Spain in August 2009 as Berinert lyophilized in 500-U vials for intravenous administration. It can be preserved at 2°C-25°C [25].

The manufacturing process of another C1-esterase inhibitor formulation, Cinryze, has incorporated a nanofiltration step through 2 serial 15-nm filters to reduce transmission of enveloped and nonenveloped viruses and possible prions [22,26].

**Dose:** We recommend an intravenous dose of 20 U/kg, which proved effective in the IMPACT1 study [21]. Before randomized controlled clinical trials were conducted, the dose varied with body weight, according to an international agreement [7]. The drug should be administered intravenously, as follows: patients weighing  $\leq 50$  kg, 500 U; patients weighing 50-100 kg, 1000 U; and patients weighing  $>100$  kg, 1500 U [7]. The dose may be repeated if there has been no response or if the response is incomplete, usually after 1 hour. It begins to act around 30 minutes after injection, and its effect lasts 2 to 4 days [7,8,11,27].

In some case series, the doses that led to improvement were lower [11,17-20].

**Possible side effects:** pdhC1INH is purified from human plasma; therefore, there is a theoretical risk of transmission of infectious agents. However, the safety of the products currently available on the market (Berinert, Cetor, Cebitor, Cinryze) is ensured by a series of protective measures, and there have been no demonstrated cases of viral transmission [8,18-24,28].

A procoagulant effect has been reported with doses above 200 U/kg [29,30], which are much higher than those used for HAE-C1-INH [21]. However, these effects have not been observed when pdhC1INH is used at recommended doses in patients with HAE-C1-INH or acquired angioedema (AAE-C1-INH) or in studies conducted with doses of 100 U/kg in infants operated on to correct transposition of the great arteries [31,32].

**2.1.2. Icatibant acetate (HOE-140, JE-049) (BK type 2 receptor blocker) (Firazyr, Jerini AG, Berlin, Germany):** Icatibant acetate is a synthetic decapeptide, a highly specific second-generation antagonist of the BK B2 receptor (B2R), which inhibits the vasodilation produced by BK [33-35]. Its

effectiveness has been shown in clinical trials [33,36-38] and in patient series [39]. No serious adverse reactions have been reported, the only significant side effect being injection site reactions (in more than 95% of cases) consisting of self-limiting erythema, edema, pruritus, and pain [33,36-38]. Icatibant acetate has recently been approved by the European Medicines Agency (EMA), which granted marketing authorization in July 2008 [40], and has been available in Spain since March 2009.

There is no information about its efficacy and safety profile in patients younger than 18 years or in women who are pregnant or breastfeeding. It should not be used in patients with active ischemic heart disease or those who have had ischemic stroke in the preceding 2 weeks [41].

Icatibant acetate comes in prefilled syringes with the dose that should be administered subcutaneously (30 mg in 3 mL). It is stored at room temperature (2°C-25°C). Currently, it is only approved for symptomatic treatment of acute AE attacks in adult patients with HAE-C1-INH. If an adequate response does not occur, re-injection is indicated after 6 hours have elapsed. In 85%-92% of cases, 1 dose is sufficient, in 7%-12% of cases a second dose is necessary, and in 1%-3% a third dose is required [37,38]. The administration of more than 3 doses within a 24-hour period or more than 8 doses in 1 month is not recommended [41].

It is essential that patients have medication (eg, pdhC1INH [Berinert], icatibant acetate, or any other approved drug) available at all times, so that emergencies can be managed quickly and effectively at home or at a health center. In this way, autonomy and quality of life are increased [10,42,43].

In cases of frequent or more severe AE episodes, training programs can be given for self-administration of intravenous pdhC1INH [8,42-45]. In the case of icatibant acetate, subcutaneous administration may facilitate self-administration (authorized by the EMA in March 2011).

#### 2.1.3. Other drugs

**2.1.3.1. Ecallantide (DX-88, EPI-KAL-2) (Kalbitor) (Dyax Corp, Cambridge, Massachusetts, USA)**

Ecallantide is a very potent, reversible, and highly specific human plasma kallikrein inhibitor, whose half-life is  $2.0 \pm 0.5$  hours [46]. Its effectiveness has been demonstrated in various clinical trials [46-50]. Anaphylactic reactions have been reported [51,52], as have other acute allergic reactions [53]. The United States Food and Drug Administration approved its use in December 2009 for treatment of acute AE episodes in patients aged 16 years and older. It is administered subcutaneously at 30 mg (divided into 3 doses). This drug should be stored refrigerated [54].

#### 2.1.3.2. Fresh frozen plasma

In countries where pdhC1INH, icatibant, and ecallantide are not available, fresh frozen plasma (FFP) can be used instead, as long as it undergoes viral inactivation, preferably with solvents and detergents [5,55-60]. FFP works by supplying C1-INH. Although a theoretical risk of aggravating AE symptoms exists, because, in addition to C1-INH, FFP also supplies substrates (FXII, prekallikrein, high-molecular-weight kininogen), which can in turn lead to an increase in BK levels before the C1-INH can act [55,56,60-62], there are no scientific data linking exacerbation of the disease with this treatment [55].

The dosage has not been studied and is generally the same as that used in coagulation disorders: 2 units of 200 mL each [7].

Possible side effects include alloimmunization, anaphylactic or allergic reactions, transmission of infectious diseases (viruses, Creutzfeldt-Jakob disease), and excessive intravascular volume with risk of hypervolemia and heart failure [62].

#### 2.1.3.3. Tranexamic acid

Tranexamic acid (Amchafibrin, Rottapharm Madaus, Milan, Italy) competitively inhibits activation of plasminogen, which, under normal conditions, is inhibited by C1-INH, thus reducing the conversion of plasminogen to plasmin (fibrinolysis) [63]. In patients with HAE-C1-INH, this could prevent the development of AE attacks by inhibiting the activation of the first component of the complement induced by plasmin [8].

There are no data based on controlled clinical trials. High intravenous or oral doses have been used (15 mg/kg every 4 hours), although this has only proven effective in prodromal phases of the attack [7,64].

#### 2.1.4. Support treatment

Associated symptoms such as pain, nausea and/or vomiting, or hypotension symptoms caused by third-space phenomena (in abdominal attacks) should receive symptomatic treatment with analgesics, antispasmodics, antiemetics, and fluid replacement [8,65].

The angioedema attack should be closely monitored, especially in pharyngolaryngeal episodes, until stable remission of signs and symptoms has been verified. If necessary, the patient should be referred to the intensive care unit [65], since intubation or tracheotomy could become necessary at any time [67].

2.1.5. Other medicines under development: Recombinant human C1-INH (rhC1INH) (Ruconest, Pharming Technologies BV, Leiden, The Netherlands).

This rhC1INH is produced in transgenic rabbits in which the human C1INH gene has been inserted. rhC1INH is excreted in milk, which is then purified. It has the advantages of being a C1-INH replacement therapy without the risk of transmitting blood-borne human infections and is suitable for large-scale production. The active substance is called Conestat alfa, which has proven effective in the treatment of acute AE attacks [68-74]. It can be kept at room temperature, although it should be refrigerated during summer. It is administered intravenously and the doses used in clinical trials range from 50 U/kg to 100 U/kg [73]. The 50-U/kg dose was approved by the EMA in October 2010 [75].

Recombinant products are potentially immunogenic and carry a risk of producing neutralizing antibodies, allergic reactions, or both [76,77]. Data on immunological safety are encouraging, with no antibody production and no adverse immunological effects observed, except for an anaphylactic reaction in 1 patient with undisclosed rabbit allergy [76].

There are no studies comparing the efficacy, safety, and tolerance of pdhC1INH, icatibant acetate, ecallantide, and rhC1INH.

## 2.2. Maintenance therapy or long-term prophylaxis

This kind of treatment aims to reduce the frequency, severity, and length of acute AE crises [8,65,78]. The goal of treatment is to reduce the number and severity of AE attacks to 2 or fewer minor episodes a year [79].

Indications for establishing long-term prophylaxis are shown in Table 4 and vary depending on patient access to adequate acute treatment [8-10,66,78,80,81].

Attenuated androgens (AA) are much more effective than antifibrinolytic agents (AF) (97% vs 28%) [78] and are the treatment of choice [7,8,27,78], except when there are contraindications (Table 6) [82].

The drugs and doses for long-term prophylaxis are summarized in Table 7.

Table 6. Contraindications for the Use of Attenuated Androgens

- Children
- Pregnant women
- Breast cancer
- Prostate carcinoma
- Nephrotic syndrome
- Significant alterations of hepatic function

### 2.2.1. Attenuated androgens

17- $\alpha$ -Alkylated synthetic derivatives (danazol, stanozolol) are very effective and have fewer associated side effects than other androgens [79,83,84].

The mechanism of action of AAs in HAE-C1-INH is not clear, although various effects may contribute to their effectiveness, for example, a significant increase in C1-INH plasma levels with high doses [84], an increase in the expression of C1-INH mRNA in mononuclear cells with the minimum effective dose [85], and an increase in plasma

Table 7. Long-term Prophylaxis: Drugs and Doses

Pharmacological Group	Drug	Doses in Adults	Doses in Children
Attenuated androgens	Danazol	Induction: 400 mg/d 600 mg/d Maintenance: 100 mg/48-72 h	2.5 mg/kg/d
	Stanozolol	Induction: 6-12 mg/d Maintenance: 2 mg/72 h	
	Oxandrolone	0.1 mg/kg	
Antifibrinolytics	EACA Tranexamic acid	1 g/6-8 h 1000-3000 mg/d	0.17-0.43 g/kg/d 20-40 mg/kg/d
C1-INH replacement	pdhC1INH	1000-1500 U 1-3 times a week	20 U/kg/1-3 times a week

Abbreviation: C1-INH, C1 esterase inhibitor; EACA,  $\epsilon$ -aminocaproic acid.



levels of aminopeptidase P, an enzyme that participates in the catabolism of kinins [86].

Danazol is a potent gonadotropic inhibitor with partial antiestrogenic, anabolic, and androgenic activity [84,87,88]. An initial induction dose (400-600 mg/day) is given until the patient is asymptomatic. It is then slowly reduced to the minimal effective maintenance dose, which can be as low as 50-100 mg every other day [5,7,8,27]. An alternative consists of starting with low doses of danazol and increasing them as needed [7,27,89].

Stanozolol is an anabolic steroid with certain anticoagulant properties [90]. An initial induction dose (6 mg/day in 3 doses) is prescribed until the patient is asymptomatic, with subsequent reductions every 2 months, depending on symptom severity, until the minimal effective maintenance dose is reached (which may be as low as 2 mg twice a week) [91,92].

Stanozolol has been shown to be more effective than danazol, with a lower frequency of side effects (menstrual irregularities and weight gain) [79].

Oxandrolone has also been used, although to a lesser extent [93]. It is not available in Spain, but it is available elsewhere (eg, USA, Brazil). The dosage used is 0.1 mg/kg (2.5 to 20 mg/day), taken in 2 to 4 doses [94-97].

The goal is to reach the lowest effective dose that controls symptoms without the need to normalize C4 or C1-INH levels. Alternate-day or rotating schedules can be used to reduce side effects [84].

Concentrated attacks are common during menstruation [98,99]; therefore, doubling the dose of AA during menstruation may be useful [100].

Doubling the AA dose for 3-7 days is also recommended when patients present infections or if a prodrome is noted [7].

The main side effects are disorders of libido, impotence, weight gain, menstrual irregularities, breast atrophy/hypotrophy, acne, voice changes, increased atherogenic index,

polycythemia, hypertension, hematuria, transient increases in transaminases, hepatic necrosis, cholestatic hepatitis, hepatosplenic peliosis, transient increases in muscle enzymes (creatine phosphokinase and aldolase), and rhabdomyolysis [82] (Table 8). There have also been documented cases of hepatic adenoma in patients who received danazol in doses greater than 200 mg/day for more than 10 years [101-105] and adenocarcinoma [106].

An increased risk of early atherosclerosis has been reported in patients with HAE-C1-INH treated with danazol when compared to those not treated with danazol and healthy subjects. In addition, serum high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I are decreased and low-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B-100 increased [89]. However, a subsequent study did not find differences between patients who were treated with danazol and those who were not [107].

The risk of rhabdomyolysis is increased after coadministration of danazol and high doses of statins [108-111].

#### 2.2.2. Antifibrinolytic agents

##### 2.2.2.1. *ε*-Aminocaproic acid

*ε*-Aminocaproic acid (EACA) is effective in preventing AE attacks [112-114]. Generally, the dose used is 1 g every 6-8 hours [115], although this can be increased to 12 g/day divided into 4 doses [8].

The main side effects are thrombosis, extensive muscle necrosis, and, more frequently, transient increases in creatine phosphokinase and aldolase associated with muscle pain, weakness, and fatigue [113,114].

EACA is less effective than tranexamic acid and can cause muscle necrosis.

##### 2.2.2.2. Tranexamic acid

Tranexamic acid is a cyclic derivative of EACA and has proven effective in preventing AE attacks [64,116].

The dose is 1000-3000 mg/day (divided into 3-4 doses).

Possible side effects include muscle cramps, nausea, diarrhea, hypotension, dizziness, and fatigue [64,116] (Table 9). Retinal and liver disorders have been reported in laboratory animals; therefore, periodic funduscopy is recommended [64].

AFs should be discontinued before surgery, as they may theoretically promote thromboembolic events [117].

#### 2.2.3. Human plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate (pdhC1INH)

Regular administration of intravenous pdhC1INH at different intervals may prevent the development of acute

Table 8. Secondary Effects of Attenuated Androgens

Residual hormonal activity	Seborrhea Acne Hirsutism Voice deepening Decrease in breast size Vasomotor symptoms Menstrual irregularities (amenorrhea, oligomenorrhea, menorrhagia) Decreased libido Virilization of fetus, children, and women Increase in body weight
Alkylation in 17- $\alpha$ position	Hepatotoxicity: necrosis, hepatic peliosis, cholestasis, hepatocellular neoplasm
Other	Lipoprotein alterations: increased risk of atherogenesis Increased creatine phosphokinase Arterial hypertension Premature closure of epiphyseal plates: decreased growth rate Increased hematocrit

Table 9. Side Effects of Antifibrinolytics

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Muscle necrosis: asthenia, myalgia, increase in CPK and aldolase</li> <li>- Dizziness, postural hypotension</li> <li>- Nausea, diarrhea, abdominal pain</li> <li>- Muscle cramps</li> <li>- Dysmenorrhea</li> <li>- Pruritus</li> <li>- Thrombosis</li> </ul>
--

Abbreviation: CPK, creatine phosphokinase.

AE attacks [15,22,44,118,119]. The FDA approved Cinryze in October 2008 for prophylactic or long-term treatment of adolescent patients (older than 9 years) and adults. The effective dose was 1000 U twice a week [22]. However, dose and frequency must be adjusted on an individual basis, between 500 and 1000 U from once to 3 times a week.

pdhC1INH is indicated for severe attacks that occur despite prophylactic treatment with high doses of AAs or when it is necessary to discontinue AAs due to their side effects or contraindications [8,42,44,118,119].

The arguments against its use include the risk of developing allergic reactions, the risk of transmitting new infectious diseases, and the possibility of diminished effectiveness if administered on a continuous and prolonged basis [119,120].

Some European centers have developed training programs to teach patients intravenous self-administration of this drug [8,42-45].

### 2.3. Short-term prophylaxis

Short-term prophylaxis is indicated for patients who undergo surgical or medical procedures that may involve trauma to the cervicofacial region with a risk of laryngeal edema. These procedures include dental operations, tonsillectomy, maxillofacial surgery, digestive endoscopy, bronchoscopy, and surgical interventions that require intubation [8,27,78,121]. Short-term prophylaxis may also be indicated during surgery to prevent local edema from altering the surgeon's work area and affecting the outcome of surgery.

During surgery, it is advisable, whenever possible, to use regional anesthetic techniques to avoid trauma resulting from oropharyngeal intubation [8,27,122].

The information available in the international literature is limited to case reports and small series. Moreover, as not all patients develop AE attacks after surgery, it is difficult to assess the effectiveness of premedication in small series.

Short-term prophylactic treatment was successful using AAs [123], AFs (EACA [124], tranexamic acid [125,126]), FFP [127], and pdhC1INH [128,129]). Although there are no efficacy data for pdhC1INH compared to other treatments, pdhC1INH is the treatment of choice in countries where it is available, especially if intubation is required or surgery is major [7,8,9,27].

The risk of developing secondary AE attacks due to dental or oral operations and to surgical interventions cannot be completely avoided with preoperative prophylaxis [130-132]; therefore, acute treatment should always be available and the patient should be monitored after surgery. In addition, the patient should be informed about the possibility of developing edema, with instructions on what to do should the case arise.

Drugs and doses for short-term prophylaxis are shown in Table 10.

#### 2.3.1. Human plasma-derived C1 inhibitor concentrate

The dose is 500 to 1000 U (<50 kg, >50 kg) 1 to 4 hours before surgery. The effect lasts 2 to 4 days. A second dose of pdhC1INH should be on hand throughout the operation.

#### 2.3.2. Fresh frozen plasma

If pdhC1INH is not available (as is still the case in some countries), 2 units of FFP (treated with detergents) can be administered 1 hour before the procedure [9].

#### 2.3.3. Attenuated androgens

AAs take about 5 days to produce an effect; therefore, they cannot be used in emergency situations.

Danazol (Danatrol, Sanofi-Aventis) can be administered at a dose of 400-600 mg/day, 5-7 days before and up to 2-3 days after the intervention. Stanozolol (Winstrol, DesmaLaboratorio Farmacéutico SL, Madrid, Spain) can be administered at a dose of 4-6 mg/day, 5-7 days before and up to 2-3 days after the intervention [10].

This agent may have to be continued for more than 5 days in the case of postoperative complications, especially infection [98].

#### 2.3.4. Antifibrinolytic agents (EACA [124] and tranexamic acid [125,126])

The dose of tranexamic acid is 1 g 4 times a day or 75 mg/kg/day divided into 2-3 doses from 5 days before until 2 days after surgery [125,126]. AFs are seldom used in countries where other treatments are available.

#### 2.3.5. Icatibant acetate

An isolated case of prophylaxis with icatibant acetate (Firazyr) prior to thyroid biopsy without local edema developing has been published [133]. However, controlled studies are necessary. The short half-life (1-2 hours) of this agent and the fact that it blocks B2R but does not diminish BK

Table 10. Short-term Prophylaxis

Pharmacological Group	Drug	Adults	Children
C1-INH replacement	pdhC1INH	500-1500 U 1-4 h before the event	20 U/kg 1 h before the event
	Fresh frozen plasma	2 U (400 mL) 1 h before the procedure	10 mL/kg 1 h before procedure
Attenuated androgens	Danazol	400-600 mg/24 h for 5-7 d before the event and 2-3 d after the event	10 mg/kg/d for 5-7 d before to 2-3 d after the event
	Stanozolol	4-6 mg/24 h for 5 d before the event and 3 d after the event	
Antifibrinolytics (seldom used)	Tranexamic acid	1 g/6 h for 5 d before the event and 2 d after the event	500 mg/6 h for 2 d before the event and 2 d after the event

production [33] may restrict its use in short-term prophylaxis, as there is a theoretical risk of late local edema. The trauma may result in an increase in local BK through FXII activation [8,134]. While B2R blockage continues, no edema is produced, but when B2R are released (after icatibant is eliminated from the body), an edema episode could develop 6-8 hours after surgery if BK remains high.

#### 2.3.6. Ecallantide

One anecdotal case of short-term prophylaxis with 10 mg of ecallantide that did not result in edema has been reported [135]. However, it is worth noting that the case was a single uncontrolled case in which FFP was also administered. Moreover, the short half-life of ecallantide ( $2.0 \pm 0.5$  h) could restrict its use as short-term prophylaxis. It is necessary to carry out controlled studies or gain more experience in order to recommend its use in this indication.

### 2.4. Peculiarities in the treatment of children and adolescents

#### 2.4.1. Treatment of acute episodes

The indications are the same as in adults [98,100,114].

The treatment of choice is pdhC1INH [7,96,98] at 20-25 U/kg [20,114]. If the response is insufficient, the dose may be repeated, usually an hour later [114].

There is no experience with icatibant acetate or ecallantide in children. In countries where pdhC1INH is not available, FFP can be used instead. The dosage has not been studied, although it is generally the same as that used in coagulation disorders (10 mL/kg) [98].

Due to the small diameter of children's airways, mild edema in the laryngeal mucosa can cause a major obstruction, which would rapidly compromise breathing and provoke asphyxiation [100,136,137]. Therefore, treatment and support measures must be applied quickly where required.

#### 2.4.2. Long-term prophylaxis

The indications are the same as in adults.

AFs are the treatment of choice in children and adolescents (before Tanner stage V) [27], given their better safety profile than that of AA [10,114]. Good control has been achieved with tranexamic acid at 20-40 mg/kg/day (divided into 3-4 doses) [100,138] and with EACA at 0.17-0.43 g/kg/day [100]. Children had more side effects with EACA [10], leading this agent to fall into disuse; however, it should be considered in patients with lactose intolerance. The dose should be tailored to the minimal effective dose and adjusted for growth [10,134].

If AFs are not effective or contraindicated, they can be replaced with AAs. AFs have been associated with androgenization, premature puberty, delayed menarche, irregular menstruation, accelerated bone fusion resulting in limited growth, liver disorders, atherogenesis, and changes in behavior [10,87,88,139-142]. It is advisable to use the lowest effective maintenance dose of danazol. A dose of 2.5 mg/kg/day can be used, starting generally at 50 mg/day and increasing to a maximum of 200 mg/day if necessary [100]. Intermittent dosage regimens are preferred for reducing side effects (ie, doses repeated every other day or at 3-day intervals) [100]. Several cases have revealed the effectiveness and good safety profile of oxandrolone in children [95]. As this agent cannot be aromatized to estrogen, estrogen-dependent epiphyseal bone

closure is minimal. Oxandrolone may be more indicated for children. The recommended dosage is 0.1 mg/kg (2.5 to 20 mg/day) divided into 2 to 4 doses [94-97].

If treatment with AFs and AAs fails, regular infusions of pdhC1INH every 72 hours should be considered [10,26,114].

#### 2.4.3 Short-term prophylaxis

The agent of choice is pdhC1INH, especially if the patient has a history of severe attacks precipitated by similar procedures, at a dose of 25 units/kg 1 hour before the procedure [98]. If pdhC1INH is not available, it may be replaced with FFP 10 mL/kg to be infused 1 hour before the procedure [98].

If there is enough time, AAs can be used (minimal side effects when used over a short period). Danazol 10 mg/kg/day (maximum, 600 mg/day) for 5-7 days can be administered before and up to 2-3 days after the procedure. If androgens are contraindicated, tranexamic acid can be used (20-40 mg/kg/day divided into 3-4 doses) [100, 138] during the 2 days before and after the procedure. This agent may have to be continued for more than 5 days in patients with postoperative complications, especially infection [98].

#### 2.4.4 Educating patients and their families

It is very important to educate children and their parents on the specific characteristics of the disease, potential triggers, how to recognize symptoms early, and the need for preventive treatment in special situations (eg, dental procedures). Timely health education and close monitoring during early childhood can increase the patient's quality of life, autonomy, safety, and self-confidence, as well as prevent stigmatization and provide a high quality of life as an adult [8].

### B. Acquired Angioedema With C1 Esterase Inhibitor Deficiency (AAE-C1-INH)

Control of the underlying disease generally results in reduced symptom severity [143,144].

Treatment of acute AE attacks is as for HAE-C1-INH, although the dose of pdhC1INH needed may be higher [12], because of the presence of anti-C1-INH autoantibodies. Clinical response to the infusion of pdhC1INH varies significantly, probably as a result of varying affinity of the autoantibodies for C1-INH and, consequently, of a differing rate of C1-INH consumption [12,145]. There is little experience with icatibant acetate [146-148], although this agent could be used in cases of resistance to pdhC1INH. Ecallantide may also be effective, because of its mechanism of action. Antihistamines, corticosteroids, and adrenaline are ineffective [149].

Regarding long-term prophylaxis, there are significant individual variations, but AFs are the treatment of choice, since they are more effective than AAs [143,144]. Their effectiveness seems to reside in their antiplasmin and plasminogen activator inhibitor effect [150].

Plasmapheresis followed by cyclophosphamide in a patient with autoantibodies against C1-INH and no underlying disease proved successful in 1 case [151]. The anti-CD20 monoclonal antibody rituximab has also been successful [152-154].

To prevent thrombotic complications in patients at risk, some authors recommend low-dose oral anticoagulants [12]. Potential prothrombotic risk factors need to be assessed individually.



**C. Hereditary Angioedema Related to Estrogens (HAE type III) Including Hereditary Angioedema Associated With a Mutation in F12 (HAE-FXII)**

There are no controlled studies with placebo, only case studies and small series.

**1. Secondary prevention: withdrawal of exogenous estrogens**

The main therapeutic measure is to avoid estrogens [155-158]. In a subgroup of patients, symptoms disappear when situations involving increased exogenous estrogens (eg, oral contraceptives, hormone replacement therapy) or pregnancy are avoided; however, in other patients these symptoms persist, although milder [158,159].

ACEis should also be avoided [157], and the introduction of ARBs should be monitored [157].

**2. Drug treatment**

**2.1. Treatment of acute attacks**

Acute attacks do not respond to antihistamines or corticosteroids [157,158].

There is no consensus on treatment, with isolated cases or small series in which tranexamic acid (1-2 g/6 hours) [158, 160], pdhC1INH [157,158], and icatibant acetate [158,161] have been used off-label. Ecallantide may also be effective due to its mechanism of action.

**2.2. Long-term prophylaxis or maintenance therapy**

In those patients in whom AE attacks do not disappear after withdrawing exogenous estrogens or normalizing endogenous estrogens, the indications for starting maintenance treatment are the same as in HAE-C1-INH.

There are no controlled studies with placebo. Most series describe the effectiveness or lack of effectiveness of various drugs administered empirically; therefore, all these drugs should be used off-label. The effectiveness of oral tranexamic acid [157,158,162], oral progesterone [156], and oral danazol [157,163] has been described. The initial dose of tranexamic acid is 1 g every 8 hours, which should be reduced to the minimum effective dose based on clinical improvement [158,162].

**2.3. Short-term prophylaxis**

Although no published data are available, it might be necessary to premedicate the patient prior to risky interventions in those cases where the disease continues to be active after avoiding estrogens or during pregnancy (see Pregnancy section). The therapeutic possibilities are limited (tranexamic acid, pdhC1INH, and icatibant acetate) and their actual effectiveness is unknown. If premedication is not administered, acute treatment should be available for immediate use.

**D. Angioedema Induced by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (AE-ACEi)**

Antihypertensives from the ACEi group should be strictly avoided [164].

There are few reports of AE associated with ARBs, which does not seem to share the same mechanism as AE-ACEi [165-167]. A low percentage of patients with AE-ACEi develop AE when the ACEi is replaced by an ARB [164,166]. However, in a recent meta-analysis, the prevalence of ARB-induced AE in patients with AE-ACEi was 1.5% (95% CI, 0%-5.1%), with no significant difference with placebo [168,169]. Therefore, ARBs should not be systematically avoided in patients with AE-ACEi, although their use should be monitored.

AE episodes that occur during treatment with ACEi do not respond to treatment with antihistamines, corticosteroids, or adrenaline [170]. Tranexamic acid may be effective, just as with other types of BK-AE [162,171]. The effectiveness of pdhC1INH has been described in 1 case [172] and that of icatibant acetate in a recently published series [170,173], although more studies are needed to confirm this beneficial effect.

**Follow-up**

The frequency of follow-up visits and the type of complementary examinations depend on the intensity and frequency of symptoms, as well as the type of treatment received (Table 11).

At diagnosis and before starting treatment, biochemical and serological analysis and abdominal ultrasound should be performed [8-10,27,174,175].

In patients on long-term prophylaxis with AAs, follow-up should preferably be every 6 months. A physical examination is necessary to look for signs of virilization and to monitor weight and blood pressure. Analytical checks should also be carried out, including a complete blood count, lipid profile, liver function tests (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase), and elementary urinalysis [8-10,27,82,174,175]. An annual measurement of  $\alpha$ -fetoprotein is also recommended [9]. In order to make an early diagnosis of possible liver adenomas, abdominal ultrasound should be performed at baseline and at least every year and every 6 months if the dose exceeds 200 mg/day of danazol or 2 mg/day of stanozolol and with any dose if the patient has been treated for more than 10 years with AAs [7-10,27,174-176]. Patients undergoing prophylactic antifibrinolytic treatment should receive serum muscle enzyme and undergo liver function testing every year, as well as ophthalmologic examinations [9,10,177]. Thrombosis has been reported in patients with hypercoagulable states [178]; therefore, it is advisable to perform a hypercoagulability study prior to administration in patients with a family history of thrombophilia or active thromboembolic disease.

Due to the potential theoretical risk of transmission of infectious agents, serology testing should be performed for HCV, HBV, HIV, and parvovirus B19 [10,22,23,174,179,180].

Persons with C1-INH deficiency should be considered patients, even if they are asymptomatic, and actively monitored.



Table 11. Follow-up and Complementary Tests<sup>a</sup>

Treatment	Baseline Visit	6-Month Visit	Annual Visit
Androgen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abdominal ultrasound</li> <li>• Hemogram</li> <li>• Liver function tests</li> <li>• Lipid profile</li> <li>• Urinalysis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Physical examination:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Virilization signs</li> <li>– Weight</li> <li>– Blood pressure</li> </ul> </li> <li>• Hemogram</li> <li>• Liver function tests</li> <li>• Lipid profile</li> <li>• Urinalysis</li> <li>• Abdominal ultrasound<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\alpha</math>-Fetoprotein</li> <li>• Abdominal ultrasound</li> </ul>
Antifibrinolytic agents	Hypercoagulability study <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muscle enzyme testing (aldolase, creatine phosphokinase)</li> <li>• Liver and renal function</li> <li>• Urinalysis</li> </ul>	• Ophthalmology checkup
pdhC1INH (hemovigilance required)	Serological test: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HCV</li> <li>• HBV</li> <li>• HIV</li> <li>• Parvovirus B19</li> </ul> <i>Vaccination hepatitis B</i>		Serology testing <sup>d</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HCV</li> <li>• HBV</li> <li>• HIV</li> <li>• Parvovirus B19</li> </ul>

<sup>a</sup>Monitoring varies according to long-term prophylaxis (androgens vs antifibrinolytics); hemovigilance should be performed in all patients because of pdhC1INH treatment.

<sup>b</sup>In patients treated for >10 years or receiving >200 mg/day danazol or 2 mg/day stanozolol or prepubertal patients.

<sup>c</sup>In patients with family history of thrombophilia or active thromboembolic disease.

<sup>d</sup>In cases where the patient has received pdhC1INH since the last visit.

## Special Situations

### Contraception

Contraceptives that contain estrogens are contraindicated in patients with HAE-C1-INH and HAE type III (including HAE-FXII), given that these drugs can produce an increase in the frequency and severity of AE episodes [99,155-157,181]. As an alternative, patients can use continuous low doses of oral progestogen (mini-pill), such as desogestrel, norgestrel, levonorgestrel, lynestrenol, and ethynodiol diacetate. One retrospective study revealed that 64.3% of women with HAE-C1-INH who took progestogens as contraceptives improved during the course of their AE [155]. In Spain, the only marketed oral progestogen for contraceptive use is desogestrel (Cerazet, Schering-Plough, Madrid, Spain).

As for the intrauterine device (IUD), there is little published data on its safety. However, one European retrospective study showed good tolerance [155]. No short-term prophylaxis is needed for insertion, although acute treatment should be available. There is an IUD with progesterone (levonorgestrel-releasing IUD: Mirena, Bayer, Barcelona, Spain), which could be specifically indicated for patients with HAE-C1-INH.

Finally, condoms and other barrier methods are an alternative with no contraindications.

As for emergency contraceptives (morning after pill),

there is no theoretical risk of worsening as long as the patient uses only those with high doses of progestogens. If the patient uses those with high doses of estrogens, acute treatment must be on hand in case of exacerbations. Another alternative is implantation of an emergency IUD within the first 72 hours [182].

Secure contraception must be ensured when the patient is being treated with androgens, which carry a high teratogenic risk.

### Pregnancy and Childbirth

#### • Pregnancy and HAE-C1-INH and HAE type III

Pregnancy may improve, worsen, or have no impact on the course of HAE-C1-INH attacks, which may vary from one pregnancy to another in the same patient [78,155,183-188].

Pregnancy is one of the known exacerbating factors in HAE type III [157,160,163,189,190].

#### • C1-INH levels during pregnancy

HAE-C1-INH should not be diagnosed during pregnancy, since transient low levels of C1-INH have been reported in women with or without HAE-C1-INH, although these levels return to normal values after delivery [191-193]. This could be associated with increased circulating plasma volume [194].

#### • Scheduled pregnancy

Androgens should be discontinued before pregnancy, since

they can cross the placental barrier and produce virilization of the fetus, in turn leading to female pseudohermaphroditism [195-198].

Since the elimination half-life of danazol is  $9.44 \pm 2.74$  hours [199], avoidance of danazol 1 month prior to conception should be sufficient.

If the pregnancy test is positive, androgen treatment should be discontinued immediately.

Although tranexamic acid also crosses the placental barrier [200], there are no known significant side effects for the fetus; therefore, this treatment can be continued, bearing in mind its controversial prothrombotic effects.

The half-life of tranexamic acid is approximately 2 hours [201]; therefore, discontinuing its use a few days before conception is sufficient.

Ecallantide, icatibant acetate, and rhC1INH have not been used during pregnancy and should be avoided before conception. As their half-lives are short, avoiding them a few days before conception is sufficient.

pdhC1INH should not be avoided prior to conception.

• *Treatment of HAE-C1-INH during pregnancy*

The treatment of choice for AE attacks during pregnancy is pdhC1INH (20 U/kg) [186,188]. Icatibant acetate, ecallantide, and rhC1INH have not been used in pregnancy, and their safety profile is unknown.

As for short-term prophylaxis, pdhC1INH is also preferred over other options.

Regarding long-term prophylaxis, the use of androgens is contraindicated throughout pregnancy, due to their virilizing effects on the fetus [197,198]. There are no controlled data on the use of AFs during pregnancy, and there is no consensus on the need to monitor other prothrombotic factors. In studies of pregnant women with hemorrhaging, coagulation was not significantly affected [202-204]. However, if the patient has a family or medical history of prothrombotic events, then AFs should be administered with caution, and a prior hypercoagulability study should be performed.

There are few controlled data on the use of pdhC1INH during pregnancy, although most experts have extensive experience with this agent. Several series have recently been published on the efficacy and safety of pdhC1INH in pregnancy [186,188,205].

• *Treatment of AEH type III during pregnancy*

Currently, there are no clear therapeutic alternatives to pdhC1INH, although successful isolated experiences have been reported with tranexamic acid and pdhC1INH [158]. As there is no experience with icatibant acetate or ecallantide during pregnancy, these agents are not recommended, except under life-threatening AE attacks that do not respond to other treatments.

Regarding short-term prophylaxis, it might be necessary to premedicate the patient with pdhC1INH or tranexamic acid prior to risky interventions during pregnancy, although the real effectiveness of these agents is unknown. Acute treatment should be available.

• *Childbirth (HAE-C1INH)*

Although a significant trauma, childbirth has not been shown to be a trigger for AE. It is generally well tolerated without prior prophylaxis with pdhC1INH [155]. However,

in recent years, a significant bias has been generated with the publication of isolated cases in which pdhC1INH was administered as prophylaxis [206-210]. Nevertheless, larger series show that spontaneous vaginal deliveries tend to be well tolerated [188]. Therefore, an observational approach should be adopted with this type of delivery, and at least 1 dose of pdhC1INH (20 U/kg) should be kept in the delivery room. For complicated childbirths that require vacuum or forceps, prior administration of purified plasma pdhC1INH is recommended. In patients with no control of the disease and frequent acute outbreaks, prophylactic pdhC1INH should be administered before delivery. The dose can be adjusted according to the patient's weight (50 kg, 500 U; 50-100 kg, 1000 U; >100 kg, 1500 U). The patient should be closely monitored during the postpartum, in case complications arise [208,209,211].

If a cesarean section is required, local anesthesia is preferable in order to avoid the risk of laryngeal edema secondary to endotracheal intubation. pdhC1INH (500-1500 U) must be administered prior to the procedure, with a treatment dose (20 U/kg) on hand in case of complications.

• *Childbirth (HAE type III)*

For patients with HAE type III, delivery may pose a risk of AE; therefore, some authors recommend administering pdhC1INH prior to delivery [158]. Acute treatment should be available for immediate use.

• *Genetic counseling*

Adult patients and/or their family must be informed of the possibility of transmitting HAE-C1-INH and HAE-FXII to offspring. They should also be informed about available treatments and the fact that it is impossible to predict severity in offspring. When permitted by law, the patient should be informed of the possibility of performing prenatal diagnosis or in vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis and selection of healthy embryos. Preimplantation genetic diagnosis is a complicated technique with a low success rate. This approach is more complicated in women with HAE-C1-INH or HAE-FXII, since it can worsen AE through estrogenic stimulation during in vitro fertilization techniques.

**Organ Donation and Blood Transfusion**

HAE-C1-INH is a genetic disease caused by a deficiency or alteration in the function of C1-INH. This protein is synthesized and expressed mainly in the liver (<http://biogps.gnf.org/> Accessed November 19, 2010). For this reason, patients with HAE-C1-INH can donate all of their organs except the liver [212].

However, according to exclusion criteria for blood and blood component donors in Royal Decree 1088/2005, patients with HAE-C1-INH and HAE-FXII may not donate blood [213].

**Advice to Patients Before Traveling**

Long-term prophylactic treatment should be adjusted. A written medical report may be necessary for the medication to pass airport security. The report must detail the characteristics of the disease and the pertinent instructions for emergency treatment or short-term prophylaxis.

Both pdhC1INH and icatibant acetate must be declared at the check-in desk and carried by hand in a refrigerated bag (only if temperatures are expected to be above 25°C). Patients should be advised to carry the materials needed for administration of the medication (a syringe and a needle for intravenous administration of pdhC1INH) in case they suffer an attack and have no access to a health center where medication can be administered.

Patients are recommended to carry a card that identifies this disease and its treatment. The Spanish Association of Family Angioedema (AEDAF) has a card written in 4 languages for this very purpose.

AEDAF's website (<http://www.angioedema-aedaf.org>) provides extensive information on the Spanish hospitals and health centers that are familiar with this disease and have emergency treatment available. It may also be useful for patients to consult the websites of the patient associations of the various countries they intend to travel to.

#### Other Situations

##### Coordination With Primary Care

Liaising closely with the patient's primary care physician is recommended. Telephone or email contacts for the unit that cares for the patient should be provided.

##### Patient Booklet

The patients and their family should have access to a simple publication that provides basic relevant information on self-care and monitoring.

##### Personal Availability of Acute Treatment

Based on current information, patients at risk of life-threatening outbreaks must have personal access to acute treatment. The health care system should provide patients with pdhC1INH or icatibant acetate and their replacement once these drugs have been used up or have expired.

##### Patient Associations

Patients and their families should be provided with the means to contact patient associations or social organizations for support (<http://www.angioedema-aedaf.org>).

##### Disease Records

Considering the rarity of this type of disorder, a disease registry can be useful, bearing in mind the confidentiality issues outlined by Spanish legislation.

##### Individualized Clinical Report

Every patient with BK-AE should have a clinical report, especially when the diagnosis is made. At least every 2 years, the report should be revised to include the latest details on the patient's condition.

It may be useful to have a "rapid medical alert" in the form of a bracelet/necklace or electronic device that contains information on diagnosis, emergency treatment, and ineffectiveness of drugs (antihistamines, corticosteroids, and adrenaline).

##### Document Review

This Consensus Document should be reviewed before January 2013 by the corresponding SEAIC Study Group.

The final version has been read and approved by all the authors.

#### Financial Support

Dr. Teresa Caballero is a researcher with the Hospital La

Paz Health Research Institute (IdiPaz) program for promoting research activities (2009).

Publication of this manuscript is sponsored by the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology (SEAIC) and IdiPaz.

#### Acknowledgments

We would like to thank SEAIC for support with the preparation of this consensus.

#### Conflict of interest/Disclosures

Dr María Luisa Baeza has not received sponsorship for educational purposes and has not been paid for providing consultancy services. She has taken part in a clinical trial sponsored by Jerini AG/Shire.

Dr Teresa Caballero has received sponsorship for educational purposes, has been paid for providing consultancy services, and has taken part in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire, CSL-Behring, Dyax Corp, Pharming NV, and Viropharma Pharmaceutical.

Dr Rosario Cabañas has received sponsorship for educational purposes and has taken part in clinical trials sponsored by CSL-Behring, Dyax Corp, and Pharming NV.

Dr Angel Campos has received sponsorship for educational purposes and for providing consultancy services and has taken part in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire and Pharming NV.

Dr Stefan Cimbollek has received sponsorship for educational purposes and has taken part in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire, CSL-Behring, and Pharming NV.

Dr Carmen Gómez-Traseira has received sponsorship for educational purposes from Jerini AG/Shire.

Dr Teresa Gonzalez-Quevedo has received sponsorship for educational purposes, has been paid as a lecturer by Jerini AG/Shire, and has taken part in clinical trials sponsored by CSL-Behring, Dyax Corp, and Pharming NV.

Dr Mar Guilarte has received sponsorship for educational purposes and has participated in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire and Pharming NV.

Dr Jesús Jurado-Palomo has taken part in clinical trials sponsored by CSL-Behring and Pharming NV.

Dr José Ignacio Larco has taken part in a clinical trial sponsored by CSL-Behring.

Dr María Concepción López-Serrano has received sponsorship for educational purposes, has been paid for providing consultancy services, and has taken part in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire, CSL-Behring, Dyax Corp, and Pharming NV.

Dr Margarita López Trascasa has received sponsorship for educational purposes sponsored by Jerini AG/Shire.

Dr Carmen Marcos has been paid for providing consultancy services sponsored by Jerini AG/Shire.

Dr Jesús Muñoz has not received sponsorship for educational purposes, has not been paid for providing



consultancy services, and has not taken part in any clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire, CSL-Behring, Dyax Corp, Pharming NV and Viropharma Pharmaceuticals.

Dr María Pedrosa has received sponsorship for educational purposes and has taken part in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire, CSL-Behring, and Pharming NV.

Dr Nieves Prior has received sponsorship for educational purposes and has taken part in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire, CSL-Behring, Dyax Corp, and Pharming NV.

Dr María Rubio has received sponsorship for educational purposes, has been paid for providing consultancy services, and has taken part in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire.

Dr Anna Sala has received sponsorship for educational purposes, has been paid for providing consultancy services, and has taken part in clinical trials sponsored by Jerini AG/Shire and Pharming NV.

## References

- Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbolek S, Gómez-Traseira C, González-Quevedo T, Guilarte M, Jurado-Palomo J, Larco JI, López-Serrano MC, López-Trascasa M, Marcos C, Muñoz-Caro JM, Pedrosa M, Prior N, Rubio M, Sala-Cunill A. Spanish Consensus on the Diagnosis, Management And Treatment of Angio-Oedema Mediated by Bradykinin. Part I. Classification, Epidemiology, Pathophysiology, Genetics, Clinical Symptoms and Diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:333-47.
- Farkas H, Fust G, Fekete B, Karádi I, Varga L. Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet*. 2001;358:1695-6.
- Farkas H, Gyeney L, Majthenyi P, Fust G, Varga L. Angioedema due to acquired C1-esterase inhibitor deficiency in a patient with *Helicobacter pylori* infection. *Z Gastroenterol*. 1999;37:513-8.
- Rais M, Unzeitig J, Grant JA. Refractory exacerbations of hereditary angioedema with associated *Helicobacter pylori* infection. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:713-4.
- Frank MM. 8. Hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(Suppl 2):S398-401; quiz S419.
- Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31:407-14.
- Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, Farkas H, Varga L, Zingale LC, Binkley K, Wagner E, Adomaitis P, Brosz K, Bumham J, Warrington R, Kalicinsky C, Mace S, McCusker C, Schellenberg R, Celeste L, Hebert J, Valentine K, Poon MC, Serushago B, Neurath D, Yang W, Lacuesta G, Issekutz A, Hamed A, Kamra P, Dean J, Kanani A, Stark D, Rivard GE, Leith E, Tsai E, Waseran S, Keith PK, Page D, Marchesin S, Longhurst HJ, Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Harmat G, Füst G, Li H, Bouillet L, Caballero T, Moldovan D, Späth PJ, Smith-Foltz S, Nagy I, Nielsen EW, Bucher C, Nordenfelt P, Xiang ZY. Hereditary angioedema: A current state-of-the-art review, VII: Canadian hungarian 2007 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(Suppl 2):S30-40.
- Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, Bucher C, Castaldo AJ, Cicardi M, Davis AE, De Carolis C, Drouet C, Duponchel C, Farkas H, Fáy K, Fekete B, Fischer B, Fontana L, Füst G, Giacomelli R, Gröner A, Hack CE, Harmat G, Jakenfelds J, Juers M, Kalmár L, Kaposi PN, Karádi I, Kitzinger A, Kollár T, Kreuz W, Lakatos P, Longhurst HJ, Lopez-Trascasa M, Martinez-Saguer I, Monnier N, Nagy I, Németh E, Nielsen EW, Nuijens JH, O'grady C, Pappalardo E, Penna V, Perricone C, Perricone R, Rauch U, Roche O, Rusicke E, Späth PJ, Szendei G, Takács E, Tordai A, Truedsson L, Varga L, Visy B, Williams K, Zanichelli A, Zingale L. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(Suppl 3):S51-131.
- Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, Aygören-Pürsün E, Craig T, Binkley K, Hebert J, Ritchie B, Bouillet L, Betschel S, Cogar D, Dean J, Devaraj R, Hamed A, Kamra P, Keith PK, Lacuesta G, Leith E, Lyons H, Mace S, Mako B, Neurath D, Poon MC, Rivard GE, Schellenberg R, Rowan D, Stark D, Sur S, Tsai E, Warrington R, Waseran S, Ameratunga R, Bernstein J, Björkander J, Brosz K, Brosz J, Bygum A, Caballero T, Frank M, Fust G, Harmat G, Kanani A, Kreuz W, Levi M, Li H, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nagy I, Nielsen EW, Nordenfelt P, Reshef A, Rusicke E, Smith-Foltz S, Späth P, Varga L, Xiang ZY. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:24.
- Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, Fay AC, Longhurst HJ, Morrison L, Price A, Price M, Watters D. C1 inhibitor deficiency: Consensus document. *Clin Exp Immunol*. 2005;139:379-94.
- Bork K, Bamstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med*. 2001;161:714-8.
- Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Beretta A, Zingale LC, Colombo M, Agostoni A. Pathogenetic and clinical aspects of C1 inhibitor deficiency. *Immunobiology*. 1998;199:366-76.
- Davis AE 3rd. The pathogenesis of hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci*. 2003;29:195-203.
- Gadek JE, Hosea SW, Gelfand JA, Santaella M, Wickerhauser M, Triantaphyllopoulos DC, Frank MM. Replacement therapy in hereditary angioedema: Successful treatment of acute episodes of angioedema with partly purified C1 inhibitor. *N Engl J Med*. 1980;302:542-6.
- Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med*. 1996;334:1630-4.
- Kunschak M, Engl W, Maritsch F, Rosen FS, Eder G, Zerlauth G, Schwarz HP. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion*. 1998;38:540-9.
- Visentin DE, Yang WH, Karsh J. C1-esterase inhibitor transfusions in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;80:457-61.
- Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema. *Transfusion*. 2005;45:1774-84.
- Bork K, Staubach P, Hardt J. Treatment of skin swellings with

- C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Allergy*. 2008;63:751-7.
20. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrási G, Visy B, Harmat G, Füst G, Széplaki G, Fekete B, Karádi I, Varga L. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:941-7.
21. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, Reshef A, Ritchie B, Moldovan D, Shirov T, Griycheva-Panovska V, Kiessling PC, Keinecke HO, Bernstein JA. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:801-8. Epub 2009 Sep 19.
22. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, Craig T, Grant JA, Hurewitz D, Bielory L, Cartwright WE, Koleilat M, Ryan W, Schaefer O, Manning M, Patel P, Bernstein JA, Friedman RA, Wilkinson R, Tanner D, Kohler G, Gunther G, Levy R, McClellan J, Redhead J, Guss D, Heyman E, Blumenstein BA, Kalfus I, Frank MM. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:513-22.
23. De Serres J, Groner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: A review. *jean.de.serres@aventis.com*. *Transfus Apher Sci*. 2003;29:247-54.
24. Terpstra FG, Kleijn M, Koenderman AH, Over J, van Engelenburg FA, Schuitmaker H, van 't Wout AB. Viral safety of C1-inhibitor NF. *Biologicals*. 2007;35:173-81.
25. Berinert® (C1-esterase inhibitor [human]) [package insert]. Marburg, Germany: CSL-Behring; December 2008.
26. Bernstein JA. Hereditary angioedema: A current state-of-the-art review. VIII: Current status of emerging therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(Suppl 2):S41-6.
27. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, Varga L, Martínez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Binkley K, Zuraw B, Davis A 3rd, Hebert J, Ritchie B, Burnham J, Castaldo A, Menendez A, Nagy I, Harmat G, Bucher C, Lacuesta G, Issekutz A, Warrington R, Yang W, Dean J, Kanani A, Stark D, McCusker C, Wagner E, Rivard GE, Leith E, Tsai E, MacSween M, Lyanga J, Serushago B, Leznoff A, Wasserman S, de Serres J. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:629-37.
28. Prematta MJ, Prematta T, Craig TJ. Treatment of hereditary angioedema with plasma-derived C1 inhibitor. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4:975-82.
29. Horstik G, Berg O, Heimann A, Gotze O, Loos M, Hafner G, Bierbach B, Petersen S, Bhakdi S, Darius H, Horstik M, Meyer J, Kempski O. Application of C1-esterase inhibitor during reperfusion of ischemic myocardium: dose-related beneficial versus detrimental effects. *Circulation*. 2001;104:3125-31.
30. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Schwerwiegende thrombenbildung nach Berinert® HS. *Deutsches Ärzteblatt*. 2000;97:1016.
31. Tassani P, Kunkel R, Richter JA, Oechsler H, Lorenz HP, Braun SL, Eising GP, Haas F, Paek SU, Bauernschmitt R, Jochum M, Lange R. Effect of C1-esterase-inhibitor on capillary leak and inflammatory response syndrome during arterial switch operations in neonates. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001;15:469-73.
32. Hack CE, de Zwaan C, Hermens WT. Safety of C1-inhibitor for clinical use. *Circulation*. 2002;106:e132; author reply e132.
33. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (icatibant). *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1497-503.
34. Wirth K, Hock FJ, Albus U, Linz W, Alpermann HG, Anagnostopoulos H, Henke S, Breipohl G, König W, Knolle J, Schölkens BA. Hoe 140 a new potent and long acting bradykinin-antagonist: in vivo studies. *Br J Pharmacol*. 1991;102:774-7.
35. Hock FJ, Wirth K, Albus U, Linz W, Gerhards HJ, Wiemer G, Henke S, Breipohl G, König W, Knolle J, Schölkens BA. Hoe 140 a new potent and long acting bradykinin-antagonist: in vitro studies. *Br J Pharmacol*. 1991;102:769-73.
36. Bas M, Bier H, Greve J, Kojda G, Hoffmann TK. Novel pharmacotherapy of acute hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. *Allergy*. 2006;61:1490-2.
37. Deeks ED. Icatibant. *Drugs*. 2010;70:73-81.
38. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, Bork K, Lumy W, Aberer W, Bier H, Bas M, Greve J, Hoffmann TK, Farkas H, Reshef A, Ritchie B, Yang W, Grabbe J, Kivity S, Kreuz W, Levy RJ, Luger T, Obtulowicz K, Schmid-Grendelmeier P, Bull C, Sitkauskienė B, Smith WB, Toubi E, Werner S, Anné S, Björkander J, Bouillet L, Cillari E, Hurewitz D, Jacobson KW, Katelaris CH, Maurer M, Merk H, Bernstein JA, Feighery C, Floccard B, Gleich G, Hébert J, Kaatz M, Keith P, Kirkpatrick CH, Langton D, Martin L, Pichler C, Resnick D, Wombolt D, Fernández Romero DS, Zanichelli A, Arcoleo F, Knolle J, Kravec I, Dong L, Zimmermann J, Rosen K, Fan WT. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:532-41.
39. Krause K, Metz M, Zuberbier T, Maurer M, Magerl M. Successful treatment of hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8:272-4. Epub 2009 Sep 16.
40. European Public Assessment Report (EMA/350457/2008) for Firazyr (icatibant). Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema>. 2008. Updated 14th July 2009.
41. Firazyr® (icatibant acetate) [package insert]. Berlin, Germany: Jerini AG; 2009.
42. Longhurst HJ, Carr S, Khair K. C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: a viable, effective treatment option. *Clin Exp Immunol*. 2007;147:11-7.
43. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, Aygören-Pürsün E, Bethune C, Björkander J, Bork K, Bouillet L, Boysen H, Bygum A, Caballero T, Cicardi M, Dempster J, Gompels M, Gooi J, Grigoriadou S, Huffer U, Kreuz W, Levi MM, Long J, Martínez-Saguer I, Raquet M, Reshef A, Bowen T, Zuraw B. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:22.
44. Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:904-8.
45. Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol*. 2009;19:147-51.



46. Levy JH, O'Donnell PS. The therapeutic potential of a kallikrein inhibitor for treating hereditary angioedema. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006;15:1077-90.
47. Schneider L, Lumry W, Vegh A, Williams AH, Schmalbach T. Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: a clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:416-22.
48. Bernstein JA, Qazi M. Ecallantide: Its pharmacology, pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerability. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6:29-39.
49. Zuraw B, Yasothan U, Kirkpatrick P. Ecallantide. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:189-90.
50. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion M, Horn PT, Pullman WE. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:523-31.
51. Caballero T, Lopez-Serrano C. Anaphylactic reaction and antibodies to DX-88 (kallikrein inhibitor) in a patient with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:476;7; discussion 477.
52. Beck TR BL. Reply: Anaphylactic reaction and antibodies to DX-88 (kallikrein inhibitor) in a patient with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:477.
53. Cinryze® (C1 inhibitor [human]) [package insert]. New York, NY: Lev Pharmaceuticals; September 2009.
54. Kalbitor® (ecallantide) [package insert]. Cambridge, MA: Dyax corporation; December 2009.
55. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR, Craig TJ. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:383-8.
56. Pickering RJ, Good RA, Kelly JR, Gewurz H. Replacement therapy in hereditary angioedema. Successful treatment of two patients with fresh frozen plasma. *Lancet*. 1969;1:326-30.
57. Cohen G, Peterson A. Treatment of hereditary angioedema with frozen plasma. *Ann Allergy*. 1972;30:690-2.
58. Beck P, Willis D, Davies GT, Lachmann PJ, Sussman M. A family study of hereditary angioneurotic oedema. *Q J Med*. 1973;42:317-39.
59. Pekdemir M, Ersel M, Aksay E, Yanturali S, Akturk A, Kiyan S. Effective treatment of hereditary angioedema with fresh frozen plasma in an emergency department. *J Emerg Med*. 2007;33:137-9.
60. Hill BJ, Thomas SH, McCabe C. Fresh frozen plasma for acute exacerbations of hereditary angioedema. *Am J Emerg Med*. 2004;22:633.
61. Frank MM, Jiang H. New therapies for hereditary angioedema: Disease outlook changes dramatically. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:272-80.
62. Longhurst HJ. Emergency treatment of acute attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: what is the evidence? *Int J Clin Pract*. 2005;59:594-9.
63. Davis AE, 3rd. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol*. 2005;114:3-9.
64. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med*. 1972;287:452-4.
65. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:619-27.
66. Cicardi M, Agostoni A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 1996;334:1666-7.
67. Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci*. 2003;29:235-8.
68. Eldering E, Huijbregts CC, Lubbers YT, Longstaff C, Hack CE. Characterization of recombinant C1 inhibitor P1 variants. *J Biol Chem*. 1992;267:7013-20.
69. van Doorn MB, Burggraaf J, van Dam T, Eerenberg A, Levi M, Hack CE, Schoemaker RC, Cohen AF, Nuijens J. A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:876-83.
70. Koles K, van Berkel PH, Pieper FR, Nuijens JH, Manneke ML, Vliegthart JF, Kamerling JP. N- and O-glycans of recombinant human C1 inhibitor expressed in the milk of transgenic rabbits. *Glycobiology*. 2004;14:51-64.
71. Choi G, Soeters MR, Farkas H, Varga L, Obtulowicz K, Bilo B, Porebski G, Hack CE, Verdonk R, Nuijens J, Levi M. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. *Transfusion*. 2007;47:1028-32.
72. Cicardi M, Zingale L, Zanichelli A, Delilieri DL. Established and new treatments for hereditary angioedema: An update. *Mol Immunol*. 2007;44:3858-61.
73. Longhurst H. Rhucin, a recombinant C1 inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and cerebral ischemia. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008;9:310-23.
74. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, Haase G, Kaufman L, Hack CE. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:821-7.e14.
75. European Public Assessment Report (EMA/431717/2010) for Ruconest (conestat alfa). Available from <http://www.ema.europa.eu/ema>. 2010. Updated 18th November 2010.
76. Zuraw BL. Novel therapies for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26:691-708.
77. Cugno M, Zanichelli A, Foiati F, Caccia S, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema: Molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med*. 2009;15:69-78.
78. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: Biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71:206-15.
79. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:194-6.
80. Bork K, Hardt J, Schickentanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med*. 2003;163:1229-35.
81. Bowen T. Hereditary angioedema consensus 2010. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:13.
82. Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther*. 2001;23:1355-90.
83. Bergamaschini L, Cicardi M, Tucci A, Agostoni A. Effect of treatment with 17 alpha-alkylated androgens on C4 conversion products in hereditary angioedema studied by

- crossed immunoelectrophoresis. *J Clin Pathol.* 1982;35:728-31.
84. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med.* 1976;295:1444-8.
85. Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. Increased expression of C1-inhibitor mRNA in patients with hereditary angioedema treated with danazol. *Immunol Lett.* 2003;86:271-6.
86. Drouet C, Desormeaux A, Robillard J, Ponard D, Bouillet L, Martin L, Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Bosson JL, Quesada JL, López-Trascasa M, Adam A. Metalloproteinase activities in hereditary angioedema: effect of androgen prophylaxis on plasma aminopeptidase P. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:429-33.
87. Spooner JB. Classification of side-effects to danazol therapy. *J Int Med Res.* 1977;5 (Suppl 3):15-7.
88. Hosea SW, Santaella ML, Brown EJ, Berger M, Katusha K, Frank MM. Long-term therapy of hereditary angioedema with danazol. *Ann Intern Med.* 1980;93:809-12.
89. Szeplaki G, Varga L, Valentin S, Kleiber M, Karadi I, Romics L, Füst G, Farkas H. Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:864-9.
90. Agostoni A, Cicardi M, Martignoni GC, Bergamaschini L, Marasini B. Danazol and stanozolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 1980;65:75-9.
91. Sloane DE, Lee CW, Sheffer AL. Hereditary angioedema: Safety of long-term stanozolol therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:654-8.
92. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Hack E, Agostoni G, Agostoni A. Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: A survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;87:768-73.
93. Orr R, Fatarone Singh M. The anabolic androgenic steroid oxandrolone in the treatment of wasting and catabolic disorders: review of efficacy and safety. *Drugs.* 2004;64:725-50.
94. Chagas Kde N, Arruk VG, Andrade ME, Vasconcelos Dde M, Kirschfink M, Duarte AJ, Grumach AS. Therapeutic approach of hereditary angioedema. *Rev Assoc Med Bras.* 2004;50:314-9.
95. Church JA. Oxandrolone treatment of childhood hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:377-8.
96. Barakat A, Castaldo AJ. Hereditary angioedema: danazol therapy in a 5-year-old child. *Am J Dis Child.* 1993;147:931-2.
97. Barakat AJ, Castaldo AJ. Successful use of oxandrolone in the prophylaxis of hereditary angioedema: A case report. *Pediatr Asthma Allergy Immunol.* 1999;13:189-93.
98. Boyle RJ, Nikpour M, Tang ML. Hereditary angio-oedema in children: a management guideline. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:288-94.
99. Yip J, Cunliffe WJ. Hormonally exacerbated hereditary angioedema. *Australas J Dermatol.* 1992;33:35-8.
100. Farkas H, Varga L, Szeplaki G, Váry B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics.* 2007;120:e713-22.
101. Bork K, Pitton M, Harten P, Koch P. Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angio-oedema. *Lancet.* 1999;353:1066-7.
102. Kahn H, Manzarbeitia C, Theise N, Schwartz M, Miller C, Thung SN. Danazol-induced hepatocellular adenomas. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 1991;115:1054-7.
103. Monnier N, Ponard D, Duponchel C, Csopaki F, Bouillet L, Tosi M, Lunardi J, Drouet C. Characterisation of a new C1 inhibitor mutant in a patient with hepatocellular carcinoma. *Mol Immunol.* 2006;43:2161-8.
104. Velazquez I, Alter BP. Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-fanconi's conditions. *Am J Hematol.* 2004;77:257-67.
105. Bork K, Schneiders V. Danazol-induced hepatocellular adenoma in patients with hereditary angio-oedema. *J Hepatol.* 2002;36:707-9.
106. Crampon D, Barnoud R, Durand M, Ponard D, Jacquot C, Sotto JJ, Letoublon C, Zarski JP. Danazol therapy: an unusual aetiology of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 1998;29:1035-6.
107. Birjmohun RS, Kees Hovingh G, Stroes ES, Hofstra JJ, Dallinga-Thie GM, Meijers JC, Kastelein JJ, Levi M. Effects of short-term and long-term danazol treatment on lipoproteins, coagulation, and progression of atherosclerosis: two clinical trials in healthy volunteers and patients with hereditary angioedema. *Clin Ther.* 2008;30:2314-23.
108. Andreou ER, Ledger S. Potential drug interaction between simvastatin and danazol causing rhabdomyolysis. *Can J Clin Pharmacol.* 2003 Winter;10:172-4.
109. Hsieh CY, Chen CH. Rhabdomyolysis and pancreatitis associated with coadministration of danazol 600 mg/d and lovastatin 40 mg/d. *Clin Ther.* 2008;30:1330-5.
110. Stankovic I, Vlahovic-Stipac A, Putnikovic B, Cvetkovic Z, Neskovic AN. Concomitant administration of simvastatin and danazol associated with fatal rhabdomyolysis. *Clin Ther.* 2010;32:909-14.
111. Dallaire M, Chamberland M. [Severe rhabdomyolysis in a patient receiving lovastatin, danazol, and doxycycline]. *CMAJ.* 1994;150:1991-4.
112. Lundh B, Laurell AB, Wetterqvist H, White T, Granerus G. A case of hereditary angioneurotic oedema, successfully treated with epsilon-aminocaproic acid. Studies on C1 esterase inhibitor, C1 activation, plasminogen level and histamine metabolism. *Clin Exp Immunol.* 1968;3:733-45.
113. Frank MM, Sergeant JS, Kane MA, Alling DW. Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema. A double-blind study. *N Engl J Med.* 1972;286:808-12.
114. Gwynn CM. Therapy in hereditary angioneurotic oedema. *Arch Dis Child.* 1974;49:636-40.
115. Zuraw BL. Current and future therapy for hereditary angioedema. *Clin Immunol.* 2005;114:10-6.
116. Blohme G, Ysander L, Korsan-Bengtson K, Laurell AB. Hereditary angioneurotic oedema in three families. Symptomatic heterogeneity, complement analysis and therapeutic trials. *Acta Med Scand.* 1972;191:209-19.
117. Nilsson IM, Sjoerdsma A, Waldenström J. Antifibrinolytic activity and metabolism of 6-aminocaproic acid in man. *Lancet.* 1960;1:1322-6.
118. Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T. C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion.* 2009;49:1987-95. Epub 2009 May 20.



119. Bork K, Witzke G. Long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1 INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:677-82.
120. Bork K, Hardt J. Hereditary angioedema: increased number of attacks after frequent treatments with C1 inhibitor concentrate. *Am J Med*. 2009;122:780-3.
121. Bork K, Barnstedt SE. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc*. 2003;134:1088-94.
122. Wall RT, Frank M, Hahn M. A review of 25 patients with hereditary angioedema requiring surgery. *Anesthesiology*. 1989;71:309-11.
123. Farkas H, Gyeny L, Gidofalvy E, Fust G, Varga L. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. *J Oral Maxillofac Surg*. 1999;57:404-8.
124. Pence HL, Evans R, Guernsey LH, Gerhard RC. Prophylactic use of epsilon aminocaproic acid for oral surgery in a patient with hereditary angioneurotic edema. *J Allergy Clin Immunol*. 1974;53:298-302.
125. Crosher R. Intravenous tranexamic acid in the management of hereditary angio-oedema. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1987;25:500-6.
126. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid: Preoperative prophylactic therapy for patients with hereditary angioneurotic edema. *J Allergy Clin Immunol*. 1977;60:38-40.
127. Jaffe CJ, Atkinson JP, Gelfand JA, Frank MM. Hereditary angioedema: the use of fresh frozen plasma for prophylaxis in patients undergoing oral surgery. *J Allergy Clin Immunol*. 1975;55:386-93.
128. Langton D, Weiner J, Fary W. C1-esterase inhibitor concentrate prevents upper airway obstruction in hereditary angioedema. *Med J Aust*. 1994;160:383-4.
129. Leimgruber A, Jaques WA, Spaeth PJ. Hereditary angioedema: uncomplicated maxillofacial surgery using short-term C1 inhibitor replacement therapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1993;101:107-12.
130. Maves KK, Weiler JM. Tonsillectomy in a patient with hereditary angioedema after prophylaxis with C1 inhibitor concentrate. *Ann Allergy*. 1994;73:435-8.
131. Degroote DF, Smith GL, Huttula GS. Acute airway obstruction following tooth extraction in hereditary angioedema. *J Oral Maxillofac Surg*. 1985;43:52-4.
132. Peled M, Ardekian L, Schnarch A, Laufer D. Preoperative prophylaxis for C1 esterase-inhibitor deficiency in patients undergoing oral surgery: a report of three cases. *Quintessence Int*. 1997;28:169-71.
133. Marques L, Domingo D, Maravall FJ, Clotet J. Short-term prophylactic treatment of hereditary angioedema with icatibant. *Allergy*. 2010;65:137-8.
134. Schousboe I, Rasmussen MS, Lintner R. Dextran sulphate inhibits phospholipid and sulphatide mediated autoactivation of factor XII. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1994;5:503-9.
135. Turner MD, Oughourli A, Heaney K, Selvaggi T. Use of recombinant plasma kallikrein inhibitor in hereditary angioedema: a case report and review of the management of the disorder. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62:1553-6.
136. Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13:153-61.
137. Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Hereditary angioneurotic edema in children. *Orv Hetil*. 2000;141:2541-7.
138. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:18.
139. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Hereditary angioedema: a decade of management with stanazolol. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80:855-60.
140. Cicardi M, Bergamaschini L, Tucci A, Agostoni A, Tornaghi G, Coggi G, Colombi R, Viale G. Morphologic evaluation of the liver in hereditary angioedema patients on long-term treatment with androgen derivatives. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;72:294-8.
141. Keele DK, Worley JW. Study of an anabolic steroid. Certain effects of oxymetholone on small children. *Am J Dis Child*. 1967;113:422-30.
142. Smith CS, Harris F. Preliminary experience with danazol in children with precocious puberty. *J Int Med Res*. 1977;5(Suppl 3):109-13.
143. Cicardi M, Bisani G, Cugno M, Spath P, Agostoni A. Autoimmune C1 inhibitor deficiency: Report of eight patients. *Am J Med*. 1993;95:169-75.
144. Zingale LC, Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M. Acquired deficiency of the inhibitor of the first complement component: presentation, diagnosis, course, and conventional management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26:669-90.
145. Cugno M, Castelli R, Cicardi M. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: a bridging condition between autoimmunity and lymphoproliferation. *Autoimmun Rev*. 2008;8:156-9.
146. Weller K, Magerl M, Maurer M. Successful treatment of an acute attack of acquired angioedema with the bradykinin-B2-receptor antagonist icatibant. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2011;25:119-20.
147. Bright P, Dempster J, Longhurst H. Successful treatment of acquired C1 inhibitor deficiency with icatibant. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:553-4. Epub 2010 Mar 12.
148. Zanichelli A, Badini M, Nataloni I, Montano N, Cicardi M. Treatment of acquired angioedema with icatibant: a case report. *Intern Emerg Med*. 2010 Aug 3.
149. Caballero T, Concepcion Lopez-Serrano M, Lopez-Trascasa M. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Intern Med*. 2000;133:837; author reply 839.
150. Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Activation of the contact system and fibrinolysis in autoimmune acquired angioedema: a rationale for prophylactic use of tranexamic acid. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:870-6.
151. Donaldson VH, Bernstein DI, Wagner CJ, Mitchell BH, Scinto J, Bernstein IL. Angioneurotic edema with acquired C1-inhibitor deficiency and autoantibody to C1-inhibitor: response to plasmapheresis and cytotoxic therapy. *J Lab Clin Med*. 1992;119:397-406.
152. Ziakas PD, Giannouli S, Psimenou E, Evangelia K, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Acquired angioedema: a new target for rituximab? *Haematologica*. 2004;89:ELT13.
153. Levi M, Hack CE, van Oers MH. Rituximab-induced elimination of acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Am J Med*. 2006;119:e3-5.

154. Sanchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Lara-Jimenez MA, Lopez-Trascasa M, Cicardi M, Ortego-Centeno N. Successful use of rituximab in acquired C1 inhibitor deficiency secondary to Sjogren's syndrome. *Lupus*. 2008;17:228-9.
155. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, Caballero T, Drouet C, Farkas H, Massot C, Nielsen EW, Ponard D, Cicardi M. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:484.e1,484.e4.
156. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med*. 2003;114:294-8.
157. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:129-34.
158. Vitrat-Hindky V, Gompel A, Dumestre-Perard C, Boccon-Gibod I, Drouet C, Cesbron JY, Lunardi J, Massot C, Bouillet L. Type III hereditary angio-oedema: clinical and biological features in a French cohort. *Allergy*. 2010;65:1331-6. Epub 2010 Apr 7.
159. Duan QL, Binkley K, Rouleau GA. Genetic analysis of factor XII and bradykinin catabolic enzymes in a family with estrogen-dependent inherited angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:906-10.
160. Bork K, Gul D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med*. 2007;120:987-92.
161. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Ponard D, Drouet C, Cesbron JY, Dumestre-Perard C, Monnier N, Lunardi J, Massot C, Gompel A. Bradykinin receptor 2 antagonist (icatibant) for hereditary angioedema type III attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103:448.
162. Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Massot C. Non-histaminic angioedema management: diagnostic and therapeutic interest of tranexamic acid. *Rev Med Interne*. 2004;25:924-6.
163. Martin L, Raison-Peyron N, Nothen MM, Cichon S, Drouet C. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor gene in a family with affected women and men is associated with the p.Thr328Lys mutation in the F12 gene. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:975-7.
164. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: Outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med*. 2004;164:910-3.
165. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf*. 2001;24:599-606.
166. Sica DA, Black HR. Angioedema in heart failure: Occurrence with ACE inhibitors and safety of angiotensin receptor blocker therapy. *Congest Heart Fail*. 2002;8:334-41, 345.
167. Tolerability and quality of life in ARB-treated patients. *Am J Manag Care*. 2005;11(Suppl 13):S392-4.
168. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, Klotz MM, DeZee KJ. Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: A meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:495-9.
169. Haymore BR, DeZee KJ. Use of angiotensin receptor blockers after angioedema with an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103:83-4.
170. Bas M, Greve J, Stelter K, Bier H, Stark T, Hoffmann TK, Kojda G. Therapeutic efficacy of icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a case series. *Ann Emerg Med*. 2010;56:278-82. Epub 2010 May 5.
171. Cicardi M, Bergamaschini L, Zingale LC, Gifford D, Agostoni A. Idiopathic nonhistaminergic angioedema. *Am J Med*. 1999;106:650-4.
172. Nielsen EW, Gramstad S. Angioedema from angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor treated with complement 1 (C1) inhibitor concentrate. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:120-2.
173. Schmidt PW, Hirschl MM, Trautinger F. Treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:913-4.
174. Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci*. 2003;29:221-7.
175. Atkinson JC, Frank MM. Oral manifestations and dental management of patients with hereditary angioedema. *J Oral Pathol Med*. 1991;20:139-42.
176. Pedrosa M, Caballero T, Gomez-Traseira C, Oliveira A, Lopez-Serrano C. Usefulness of abdominal ultrasonography in the follow-up of patients with hereditary C1-inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102:483-6.
177. Carugati A, Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema. *Mol Immunol*. 2001;38:161-73.
178. Gualdi M, Helvacı A, Yildirim ND, Kiskac M, Kuçukkaya RD. Acute myocardial infarction in a patient with hemophilia A and factor V Leiden mutation. *Cardiol J*. 2009;16:458-61.
179. Prowse C, Ludlam CA, Yap PL. Human parvovirus B19 and blood products. *Vox Sang*. 1997;72:1-10.
180. Cicardi M, Mannucci PM, Castelli R, Rumi MG, Agostoni A. Reduction in transmission of hepatitis C after the introduction of a heat-treatment step in the production of C1-inhibitor concentrate. *Transfusion*. 1995;35:209-12.
181. Borradori L, Marie O, Rybojad M, Vexiau P, Morel P, Spath P. Hereditary angioedema and oral contraception. *Dermatologica*. 1990;181:78-9.
182. Cimbollek S, González-Quevedo T, Díaz M. To become or not become pregnant with hereditary angioedema. 5th C1-INH deficiency workshop. Budapest, Hungary. 1st May-2nd June 2007. Abstract book. 2007:30.
183. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med*. 1976;84:580-93.
184. Sim TC, Grant JA. Hereditary angioedema: its diagnostic and management perspectives. *Am J Med*. 1990;88:656-64.
185. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. 2006;119:267-74.
186. Martinez-Saguer I, Rusick E, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:131.e1-7. Epub 2010 May 14.
187. Obtulowicz K, Porebski G, Bilo B, Stobiecki M, Obtulowicz A. Hereditary angioedema in pregnancy - case series study. The 6th C1-INH Deficiency Workshop, 22-24 May, Budapest. Abstract book. 2009:58.

188. Czaller I, Visy B, Csuka D, Fust G, Toth F, Farkas H. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;34:60-3.
189. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000;356:213-7.
190. Binkley KE, Davis A 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:546-50.
191. Cohen AJ, Laskin C, Tarlo S. C1 esterase inhibitor in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90:412-3.
192. Ogston D, Walker J, Campbell DM. C1 inactivator level in pregnancy. *Thromb Res.* 1981;23:453-5.
193. Halbmayer WM, Hopmeier P, Mannhalter C, Heuss F, Leodolter S, Rubi K, Fischer M. C1-esterase inhibitor in uncomplicated pregnancy and mild and moderate preeclampsia. *Thromb Haemost.* 1991;65:134-8.
194. Walker JE, Campbell DM, Ogston D. Blood levels of proteinase inhibitors in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1982;89:208-10.
195. Duck SC, Katayama KP. Danazol may cause female pseudohermaphroditism. *Fertil Steril.* 1981;35:230-1.
196. Reschini E, Giustina G, D'Alborton A, Candiani GB. Female pseudohermaphroditism due to maternal androgen administration: 25-year follow-up. *Lancet.* 1985;1:1226.
197. Castro-Magana M, Cheruvanki T, Collipp PJ, Ghavami-Maibodi Z, Angulo M, Stewart C. Transient adrenogenital syndrome due to exposure to danazol in utero. *Am J Dis Child.* 1981;135:1032-4.
198. Schwartz R. Ambiguous genitalia in a term female infant due to exposure to danazol in utero. *Am J Dis Child.* 1982;136:474.
199. Hooper WD, Eadie MJ, Dickinson RG. Single oral dose pharmacokinetics and comparative bioavailability of danazol in humans. *Biopharm Drug Dispos.* 1991;12:577-82.
200. Kullander S, Nilsson IM. Human placental transfer of an antifibrinolytic agent (AMCA). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1970;49:241-2.
201. Pilbrant A, Schannong M, Vessman J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981;20:65-72.
202. Walzman M, Bonnar J. Effects of tranexamic acid on the coagulation and fibrinolytic systems in pregnancy complicated by placental bleeding. *Arch Toxicol Suppl.* 1982;5:214-20.
203. Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thromb Haemost.* 1993;70:238-40.
204. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: A review of its use in surgery and other indications. *Drugs.* 1999;57:1005-32.
205. Chinniah N, Katelaris CH. Hereditary angioedema and pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49:2-5.
206. Lovsin B, Guzej Z, Vok M, Kramar I, Ravnikar J. C-1 esterase inhibitor prophylaxis for delivery in hereditary angioedema. *J Obstet Gynaecol.* 1999;19:537-8.
207. Marescal C, Ducloy-Bouthors AS, Laurent J, Vankemmel F, Gaucher A, Dufour P, Krivosic-Horber R. Parturition and angioneurotic oedema. *Int J Obstet Anesth.* 1999;8:135-7.
208. Nathani F, Sullivan H, Churchill D. Pregnancy and C1 esterase inhibitor deficiency: a successful outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;274:381-4.
209. Hermans C. Successful management with C1-inhibitor concentrate of hereditary angioedema attacks during two successive pregnancies: a case report. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;276:271-6.
210. Duvvur S, Khan F, Powell K. Hereditary angioedema and pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20:563-5.
211. Stiller RJ, Kaplan BM, Andreoli JW Jr. Hereditary angioedema and pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1984;64:133-5.
212. Lopez-Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transplant.* 2003;17:308-24.
213. Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. *B O E.* 2005 20 de Septiembre de 2005;225:31288-304.

■ Manuscript received February 7, 2011; accepted for publication April 11, 2011.

#### ■ Teresa Caballero

Servicio de Alergia  
Hospital Universitario La Paz  
Paseo de la Castellana, 261  
28046 Madrid, Spain  
E-mail: tcaballero.hulp@salud.madrid.org



### Long-term Prophylaxis With C1-Inhibitor Concentrate in Patients With Hereditary Angioedema

M Pedrosa,<sup>1</sup> T Lobera,<sup>2</sup> C Panizo,<sup>3</sup> J Jurado,<sup>1</sup> T Caballero,<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Allergy. Hospital La Paz Institute for Health Research (IdiPaz) Madrid, Spain

<sup>2</sup>Department of Allergy. Hospital San Millán, Logroño, Spain

<sup>3</sup>Department of Allergy, N<sup>o</sup> Sra del Prado Hospital, Talavera de la Reina, Spain

<sup>4</sup>Biomedical Research Network on Rare Diseases-U754 (BIBERER), Madrid, Spain

**Key words:** Hereditary angioedema. C1 inhibitor deficiency. Long-term prophylaxis. Plasma human C1 inhibitor concentrate. Self-administration.

**Palabras clave:** Angioedema hereditario. Déficit de C1 inhibidor. profilaxis a largo plazo. Concentrado plasmático de C1 inhibidor.

Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (HAE-C1-INH) is an uncommon condition inherited in an autosomal dominant manner. Symptoms are caused by extravasation of plasma as the result of the release of bradykinin [1]. Patients may benefit from long-term prophylaxis (LTP) when attacks are frequent or severe [2]. Attacks can be prevented with attenuated androgens or antifibrinolytics [2]. Nevertheless, the most rational treatment option is the administration of the deficient C1 inhibitor. Purified plasma-derived C1 inhibitor concentrate (pdhC1INH) has been available for many years, and has proven effective in the treatment of acute attacks [2], but it was only recently approved for use as LTP [3].

We present the cases of 5 patients diagnosed with HAE-C1-INH type I treated with off-label pdhC1INH. The patients had clinically uncontrolled disease, unacceptable adverse effects, or a contraindication for the administration of conventional LTP. Written informed consent for off-label use was obtained and the study was approved by the local ethics committee (PI-722).

HAE-C1-INH was diagnosed based on clinical history and laboratory criteria [1]. Clinical and laboratory evaluations were performed regularly, together with screening for viral safety and abdominal ultrasound. Adverse drug reactions were evaluated for pdhC1INH therapy. Hepatitis B virus vaccination was advised. LTP with pdhC1INH (Berinert, CSL-Behring) was initiated at 1000 U per week. A customized regimen based on documented edema attacks was designed for each patient. The characteristics of the patients and treatment are summarized in the Table.

Patient 1 developed adverse effects related to attenuated androgens (hair loss, hirsutism, weight gain, menstrual irregularities, increase in liver enzymes, steatohepatitis I/IV). Most of these effects resolved 6 months after withdrawal. The steatohepatitis disappeared a year later and alkaline phosphatase values returned to normal after 2 years. A central venous access was established, which allowed the patient to self-inject for 2 years. The catheter was removed after an

episode of sepsis. The patient was successfully trained in intravenous self-administration.

Patient 2 was diagnosed with hormone-dependent centrilobular breast cancer, initially treated with trastuzumab. Stanazolol was contraindicated and tranexamic acid failed to prevent the edema attacks. Clinical control was achieved with pdhC1INH 1000 U per week. Tamoxifen was initiated as adjuvant chemotherapy but the patient's condition worsened. Doses were rescheduled every 5 days. Two years later, the patient successfully initiated self-administration.

Patient 3 developed adverse effects (weakness, nausea, vomiting, and steatohepatitis I/IV) after the joint administration of stanozolol and tranexamic acid; the effects disappeared a few months after withdrawal of treatment. A central venous access was established for home self-infusion of pdhC1INH, which was successful. The patient, however, was subsequently diagnosed with fibromyalgia-like syndrome, and experienced an increase in the frequency of the attacks. A definite dose of 1000 U every 48 hours was established, leading to good control. The central venous access was removed 5 years later, and the patient was trained in intravenous self-infusion with a pump, as she reported headache with fast pdhC1INH infusion.

Patient 4 developed persistent nausea and vomiting and was experiencing a mean of 3 episodes per month while on regular prophylaxis (Table 1). LTP with pdhC1INH was initiated and a dose of 2000 U per week was achieved within 2 months; the patient reported no symptoms.

Patient 5 developed attenuated androgen-related adverse events (weight gain, increase in lactate dehydrogenase levels, and hirsutism). He was later diagnosed with antiphospholipid syndrome and myelodysplastic syndrome (refractory anemia with excess blasts) and underwent allogeneic bone marrow transplantation plus immunosuppressive therapy. AFs were contraindicated. Many complications (chronic graft-vs-host disease, hemorrhagic cystitis, pneumomediastinum, intestinal perforation) due to concomitant therapies led to a worsening in HAE-C1-INH. He is currently under control with 1000 U every 4 days and experiences attacks only under stressful situations.

LTP with pdhC1INH resulted in a significant improvement in the frequency and severity of attacks in our series of patients. The effectiveness of replacement therapy was first described in 1989 [4]. Since then, there have been many reports of patients benefiting from weekly injections of pdhC1INH [5-7]. One clinical trial reported a decrease in the number, severity, duration of attacks, and the need for rescue injections with pdhC1INH versus placebo [3]. Furthermore, an international group of experts have published recommendations on the use of pdhC1INH for LTP in all groups of patients [8].

Four of the 5 patients in our series were able to self-administer intravenous pdhC1INH, which has led to improved quality of life, as has been previously observed [5,9].

Concerns remain about the viral safety of plasma-derived products. Consistent with previous data [6], no proven viral transmission was documented after a mean of 5.5 years under replacement therapy in our patients.

We did not observe an increase in the number or severity of attacks in our patients, despite the frequent treatment with pdhC1INH concentrate. Nevertheless, patient 2 experienced an increase in disease activity, which coincided with the

Table. Patient Characteristics, Disease Severity, and Long-term Prophylaxis With pdhC1INH Concentrate (Berinert, CSL-Behring)

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Age, y/sex	30/F	40/F	51/F	38/F	41/M
Previous treatments	AA/AF	AA/AF	AA/AF	AA/AF	AA
Reason for discontinuation	LE/AEs	CI/LE	LE/AEs	LE/AEs	LE/AEs
Mean attacks per month before pdhC1INH, No.	33 12 abdominal 4 genital 15 peripheral 1 facial 1 laryngeal	4 2 abdominal 2 peripheral	6 3 abdominal 2 peripheral 1 genital	4 3 abdominal 1 peripheral	8 4 abdominal 4 peripheral
Mean attacks per month after pdhC1INH, No.	1-2 (with triggers)	<1	1	<1	1-2 (with triggers)
Initial dose	1000 U/wk	1000 U/wk	1000 U/wk	1000 U/4 d	1000U/48 h
Final dose	1000 U/72 h	1000 U/5 d	1000 U/48 h	1000 U/4 d	1000U/4 d
Time to optimal dose, y	3	1	4	1	1
Total time with pdhC1INH treatment, y	7	4	6	5	1.5
Tolerance	Local heat with first dose Good	Good	Headache with rapid infusion Good	Good	Good
Viral screening testing <sup>a</sup>	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative

Abbreviations: AAs, attenuated androgens; AEs, adverse effects; AFs, antifibrinolytics; LE, lack of efficacy; CI, contraindication.  
<sup>a</sup>Hepatitis A virus (HAV), HBV, HVC, parvovirus B19, human immunodeficiency virus (HIV) 1, HIV-2.

administration of tamoxifen. Tamoxifen displays partial agonist/antagonist properties that mimic estrogen action and has been reported to worsen clinical course in HAE-C1-INH. This may explain the increased frequency of the attacks in our patient.

One major concern regarding LTP with pdhC1INH concentrate is its high cost. Nevertheless, in addition to the direct costs of the medication for the treatment of acute attacks and chronic management, additional direct and indirect costs have to be considered. Emergency visits and hospital stays account for approximately 48% of the total cost of treating a HAE-C1-INH patient; this is the largest component of the total cost and can be as high as 68% for patients with severe disease [10]. Treatment with pdhC1INH concentrate leads to remarkable improvements in health-related quality of life [10] and disease control. Accordingly, it also substantially reduces emergency visits, hospital stays, and loss of productivity, thereby contributing to a decrease in other costs. In addition, having pdhC1INH concentrate available for on-demand treatment has not been found to result in a significant increase in the number of self-administrations when compared to the number of doses previously required by patients [6].

To conclude, patients with severe HAE-C1-INH who experience unacceptable adverse effects from treatment with attenuated androgens or antifibrinolytics and/or who do not respond to conventional prophylactic treatments, despite high doses, may benefit from pdhC1INH replacement therapy, which has proven to be efficacious, safe, and well-tolerated.

#### Funding

The authors declare that no funding was received for the present study.

#### Conflicts of Interest

Dr Pedrosa has received sponsorship for educational purposes and has taken part in clinical trials sponsored by CSL-Behring. Dr Jurado-Palomo has taken part in clinical trials sponsored by CSL-Behring. Dr Caballero has received sponsorship for educational purposes, has been paid for providing consultancy services, and has taken part in clinical trials sponsored by CSL-Behring. Dr Lobera and Dr Panizo have no conflicts of interest to declare.

#### o É É É É

1. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, González-Quevedo T, Guilarte M, Jurado-Palomo J, Larco JI, López-Serrano MC, López-Trascasa M, Marcos C, Muñoz-Caro JM, Pedrosa M, Prior N, Rubio M, Sala-Cunill A. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:333-47.
2. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, González-Quevedo T, Guilarte M, Jurado-

- Palomo J, Larco JL, López-Serrano MC, López-Trascasa M, Marcos C, Muñoz-Caro JM, Pedrosa M, Prior N, Rubio M, Sala-Cunill A. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;21:422-41.
3. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, Craig T, Grant JA, Hurewitz D, Bielory L, Cartwright WE, Koleilat M, Ryan W, Schaefer O, Manning M, Patel P, Bernstein JA, Friedman RA, Wilkinson R, Tanner D, Kohler G, Gunther G, Levy R, McClellan J, Redhead J, Guss D, Herman E, Blumenstein BA, Kalfus I, and Frank MM. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:513-22.
  4. Bork K, Witzke G. Long term prophylaxis with C1 inhibitor (C1INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:677-82.
  5. Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self administration of C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:904-8.
  6. Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T. C1 inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion* 2009;49:1987-1995.
  7. Bork K, Hardt J. Hereditary angioedema: long term treatment with one or more injections of C1 inhibitor concentrate per week. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:82-8.
  8. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Longhurst H, Reshef A, Zuraw B on behalf of HAWK. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1-inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy* 2012;67:147-57.
  9. Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1 inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol* 2009;119:147-51.
  10. Wilson DA, Bork K, Shea EP, Rentz AM, Blaustein MB, Pullman WE. Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:314-20.

■ Manuscript received January 10, 2013; accepted for publication, July 24, 2013.

**María Pedrosa Delgado**  
Allergy Department  
University Hospital La Paz  
Pº Castellana, 261  
28046 Madrid, Spain  
E-mail: maria.pedrosa@hipaz.es



---

## Provisional chapter

---

# Pathophysiology of Bradykinin-Mediated Angioedema: The Role of the Complement System

---

Jesús Jurado-Palomo and Teresa Caballero

Additional information is available at the end of the chapter

---

### Abstract

The “complement system” is one of the effector pathways of the immune system against microorganisms and tumor cells. The complement system can be activated through three major pathways: classical, lectin, and alternative. The sequential activation through the generation of complex enzymes from inactive zymogens produces a cascade in which a capable enzyme generates a large number of active downstream molecules.

C1 inhibitor (C1-INH) is a serine protease inhibitor (serpin) that regulates the following closely interrelated proteolytic pathways: complement system, coagulation system, contact system, and fibrinolysis system. The absence or malfunction of C1-INH results in the presence of attacks of angioedema (AE) due to uncontrolled activation of the contact system, with the generation of bradykinin (BK), a vasoactive peptide released from high-molecular-weight kininogen (HMWK). Some drugs that inhibit the catabolism of BK have been implicated in the development of AE. These include angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors, aminopeptidase P (APP) inhibitors, and neutral endopeptidase (NEP) inhibitors.

We describe in this chapter the biochemistry pathways implicated in the pathophysiology of bradykininergic angioedema (BK-AE) and the role of the complement system in the prototype of BK-AE, in hereditary angioedema with C1-INH deficiency (C1-INH-HAE), and also in acquired angioedema with C1-INH deficiency (C1-INH-AAE).

**Keywords:** acquired angioedema, aminopeptidase P, angioedema, angiotensin-converting enzyme, bradykinin, C1 inhibitor, carboxypeptidase, complement system, contact system, dipeptidyl peptidase-IV, endothelin-converting enzyme-1, factor XII, fibrinolysis system, hereditary angioedema, neutral endopeptidase

---

**INTECH**  
open science | open minds

© 2017 The Author(s). Licensee InTech. This chapter is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium provided the original work is properly cited.



## 1. Introduction: definition of angioedema and differentiation between histaminergic and bradykininergic angioedema

The term “angioedema” (AE) is defined as localized and transient subcutaneous and/or submucosal swelling (which may affect the gastrointestinal, respiratory, or genitourinary tract) [1, 2]. It occurs when there is vasodilation with consequent increase in capillary permeability and extravasation of fluid into the interstitial space [2, 3].

A variety of inflammatory mediators have been described that can lead to this process, such as histamine, prostaglandins, leukotrienes, and bradykinin [4]. The most frequent type of AE is produced by histamine release, as a consequence of mast cell activation, and is called “histaminergic angioedema.”

It includes allergic reactions, but also idiopathic AE in the context of chronic spontaneous urticaria [5]. Histaminergic AE can be associated to urticaria [6], is usually erythematous, warm, and pruritic, and is responsive to treatment with antihistamines [7]. The clinical expression of urticarial lesions is mainly a consequence of inflammation and edema of the upper dermis, whereas swellings are located in the deep dermis and even in the subcutaneous tissue.

Another important type of AE is produced by an increase in bradykinin (BK). This AE type is non-erythematous, non-pruritic, cold, non-responsive to antihistamines and urticaria is not associated [7]. This subgroup is known as bradykininergic angioedema (BK-AE).

## 2. Classification of bradykinin-mediated angioedema (BK-AE)

BK-AE comprises several entities (**Table 1**). In recent years, there has been a dramatic increase in knowledge about this condition, particularly on the role of BK as the “final common mediator.” The Spanish Study Group for Angioedema due to C1-inhibitor deficiency was established in 2007 within the Committee of Immunology of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SEAIC). However, such was the progress in the understanding of the pathophysiology of different types of BK-AE that this group's name quickly changed to “Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema” (SGBA).

BK-AE is mainly classified into two subtypes depending on whether or not there is a functional deficiency of C1 esterase inhibitor, better known as C1 inhibitor (C1-INH) (**Table 1**) [8]. Another common way to classify BK-AE is hereditary angioedema (HAE) and acquired angioedema (AAE) [8]. There are two forms of AE with C1-INH deficiency, a hereditary form (C1-INH-HAE) and an acquired form (C1-INH-AAE).

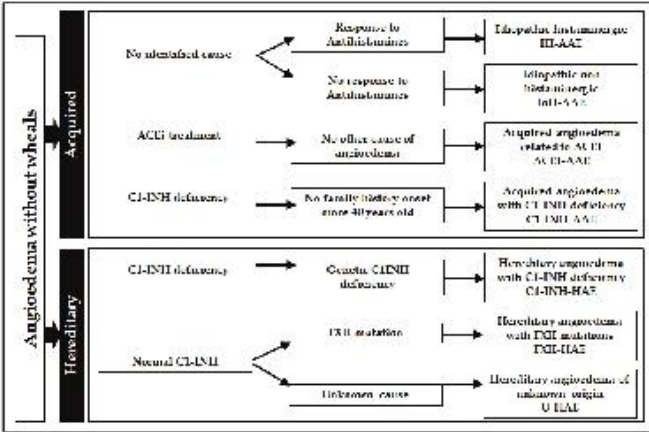
Among the forms of AE with no functionally active C1-INH deficiency are hereditary angioedema with normal C1-INH (nC1-INH-HAE), with/without mutation in the *F12* gene that encodes coagulation factor XII (FXII-HAE/U-HAE) or acquired AE associated with drugs that inhibit the metabolic pathways of BK, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi-AAE).

Other drugs that inhibit the catabolism of BK have been implicated in the development of AE. These include dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors, aminopeptidase P (APP) inhibitors, neutral endopeptidase (NEP) inhibitors, and others.

Along with progress in biochemical-molecular knowledge, much has been learned about the different pathophysiological mechanisms of the different types of AE. For example, the initial term “HAE type III or oestrogen-induced” has evolved into the term FXII-HAE due to the description in some of these patients of mutations in the  $\text{FXII}$  gene. Another example would be the recognition of antihypertensives belonging to the group of ACE inhibitors (ACEIs) as producers of AE by increased BK, secondary to the inhibition of its catabolism. This has led to classifications over time by different groups. In order to agree on a common name for all types of AE “without papules” described so far, the HAE International Working Group (HAWK), under the sponsorship of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), proposed a classification of AE without wheals as seen in **Figure 1** [7], with four types of AAE and three types of HAE.

Bradykinin (BK)-mediated angioedema (AE)	With verified C1-inhibitor protein deficiency	Hereditary (C1-INH-HAE)	Type I (C1-INH-HAE type I) Type II (C1-INH-HAE type II)
		Acquired (C1-INH-AAE)	
	No verified C1 inhibitor protein deficiency	Hereditary (related to estrogen) (HAE type III)	With known mutation of $\text{FXII}$ gene (FXII-HAE) Without known mutation of $\text{FXII}$ gene (U-HAE; HAE unknown)
		Acquired associated with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors (ACEIs) (AAE-ACEi)	

**Table 1.** Classification of different types of bradykinin-mediated AE (modified from SGBA Consensus) [9].



**Figure 1.** Classification of angioedema without wheals [7].

However, this classification has some limitations such as the noninclusion of AE caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which often occurs without associated urticaria [10]. These drugs act by inhibiting the enzyme cyclooxygenase in the metabolic pathways of arachidonic acid and increasing leukotrienes.

A classification of AE according to endotypes was proposed later [11]. In this classification, three subtypes of AE were included: (1) mast cell and basophil-driven AE, (2) bradykinergic AE, and (3) idiopathic AE [11]. It has the advantage that NSAIDs induced or exacerbated AE and allergic AE are both included within the mast cell and basophil-driven AE.

### 3. C1-inhibitor deficiency

C1-INH is a serine protease inhibitor (serpin) that regulates the following closely interrelated proteolytic pathways: complement system, coagulation system, contact system, and fibrinolysis system [12, 13] (Figure 2). It is also known as SERPING1, belongs to the SERPIN superfamily, and is mainly synthesized in hepatocytes [9].

First, C1-INH inhibits C1r, C1s, and mannose-binding-lectin-associated serine proteases (MASP1, MASP2) in the complement system. The inhibition of C1r and C1s is the function that gives name to this protein, "C1 inhibitor." The C1 fraction of complement, also known as C1 esterase, is the first protein of the complement system, and circulates in an inactive form. C1 esterase is activated during immunological processes, initiating the complement cascade and splitting off proteins from the classical pathway (C4 and C2) [9]. In patients with C1-INH deficiency, an increase in C1 esterase functioning produces decreased C2, C4 levels, the natural substrates of the complement C1s fraction, which diminish much more during AE attacks [9]. C3, the protein that follows C2 in the classical complement cascade, is usually normal in patients with C1-INH-HAE, since it is not controlled by C1-INH [9].

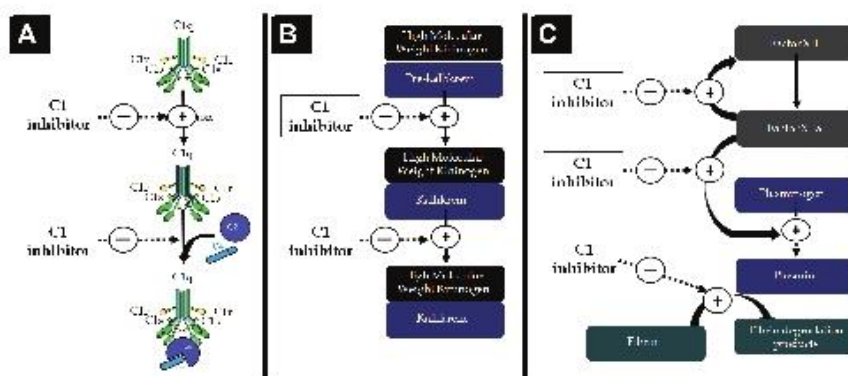


Figure 2. C1-INH regulates different pathways: (A) complement system, (B) contact system, and (C) fibrinolysis system.



Besides, C1-INH inhibits factor XI and thrombin in the coagulation system and tissue plasminogen activator and plasmin in the fibrinolytic system [ 1 ].

Finally, C1-INH also inhibits factor XII and kallikrein in the contact system, being the main inhibitor of the contact system and of BK formation [ 1 ]. This is the crucial action involved in AE development when C1-INH is lacking.

C1-INH deficiency can produce an activation of the four described cascades, with a final increase in BK. BK produces vascular hyperpermeability and edema formation [ 1 ].

C1-INH is the most potent inhibitor of the contact system and thus low C1-INH function can activate this system, with uncontrolled activation of FXII and increased formation of kallikrein. Kallikrein releases BK from high-molecular-weight kininogen (HMWK). The lack of C1-INH also produces an increase in plasmin through the activation of the fibrinolytic system. The split of BK from HMWK induced by kallikrein is facilitated by the presence of plasmin [ 1 ].

C1-INH is a glycoprotein with 478 amino acids. It is heavily glycosylated (approximately 30% by weight). Its apparent molecular weight on sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) is 104 kilodalton (kDa), but its calculated molecular weight is 76 kDa. It is formed by an N-terminal domain of 113 amino acids and a serpin domain of 365 amino acids [1 ].

The genetic study of C1 gene, which codes C1-INH, has identified more than 300 different mutations causing C1-INH-HAE [ 1 ].

There are classically two main types of AE due to C1-INH deficiency: hereditary (C1-INH-HAE) and acquired (C1-INH-AAE). In turn, two types of C1-INH-HAE [ 1 ] have been described; in patients with type I (85%) there is decreased antigenic C1-INH (consequently resulting in decreased functional activity); type II (15%) is characterized by normal C1-INH levels with decreased functional C1-INH (the molecule being dysfunctional) [ 1 ]. The acquired subtype is characterized by low levels of either antigenic and/or functional C1-INH, associated in most cases with B-cell lymphoproliferative disorders.

Hereditary or acquired deficiency of C1-INH is characterized by recurrent episodes of circumscribed, non-itchy AE in submucosal or subcutaneous locations. AE attacks can be triggered by estrogens, trauma, infection, or stress.

#### 4. What is the complement system?

The "Complement System" is one of the effector pathways of the immune system against microorganisms and tumor cells, consisting of about 30 molecules, part of the complement factors enhance "inflammation" and "phagocytosis," producing lysis of cells and microorganisms. The sequential activation through the generation of complex enzymes from inactive zymogens produces a cascade in which a capable enzyme generates a large number of active downstream molecules. Very strict regulation of downstream activation processes can be expected to restrict such activation to the foci where it started, thereby

preventing possible tissue damage [15, 16]. This set of molecules, those involved in the activation and the regulators (distinguishing between “triggers”—those able to bypass control systems—and “nontriggers”), is called the “complement system.” The need for both “amplification” and “regulation” with strict control gives an idea of the complexity of the “Complement System.”

## 5. Description of the complement system:

### 5.1. Alternative pathway of the “complement system”

We begin with the description of this pathway, which although referred to as “alternative” is phylogenetically older than the “classical pathway.” It does not require the presence of antibodies (Abs) for activation, thus constituting an important defense in the early stages of infection, when there are no significant amounts of Ab synthesized. Continuously “at rest,” it operates at a low level, and it is amplified in the presence of certain factors. So we can differentiate as follows:

#### (a) Alternative pathway “resting,” “idle,” or “pacemaker”

- (1) In normal plasma conditions (absence of infection), the internal thioester bond of the C3 fraction is spontaneously hydrolyzed in a low ratio with a water molecule ( $H_2O$ ) forming the complex  $C3(H_2O)$ , also referred to as “C3i” (“tick-over” or “idle” activation) (Figure 3).
- (2)  $C3(H_2O)$  or “C3i”: It binds to factor B, forming the  $C3(H_2O)B$  complex, also referred to as “C3iB.” Factor B is equivalent to the C2 factor of the classical pathway detailed later.
- (3) The D factor acting on the  $C3(H_2O)B$  complex, breaking fraction B and generating subproducts B1 and C3iBb.
- (4) The C3iBb complex acts as a “C3 convertase” in fluid phase cleaving C3 into C3a and C3b\*.
- (5) The “C3b\*” in fluid phase is hydrolyzed by water inactivating it. However, if by some chance the “C3b\*” bonds covalently to an external surface (“recognition of the strange”), the “amplification of the alternative pathway” would occur. It is said that “C3b\*” does not start this amplification within the body due to regulatory proteins that prevent it, such as the following:
  - a. Factor H binds to C3b\*, attaching to the cytoplasmic membranes.
  - b. Factor I breaks the C3, displacing Factor H that returns intact to serum (would be ready to start its action again).
  - c. Factor I inactivates the free C3b bound to the cytoplasmic membrane itself (iC3b).
  - d. Factor I cleaves iC3b into C3c (small fragment in solution) and C3dg (inactive larger fragment bound to membrane).



**(b) "Amplification" of the alternative pathway ("positive feedback loop")**

- (1) The "C3b" binds covalently to an external surface ("recognition of the strange") that amplifies in such a way that many C3b molecules anchor (**Figure 3**).
- (2) The membrane-bound C3b binds to Factor B, forming the C3bB complex.
- (3) Factor D (with serine protease activity) acts on C3bB, breaking the bound "B," releasing Ba and forming the active C3bBb complex.
- (4) The C3bBb complex (with C3 convertase activity in Bb) is quickly dissociated, unless it is stabilized by binding to the host Factor P (also called "properdin"), forming the stable complex C3bBbP (the C3 convertase bound to alternative pathway membrane).
- (5) The C3bBb complex produces rupture of numerous C3 molecules, whose C3b fragments bind near the same membrane-bound convertase.
- (6) Such "feedback loop" is also activated by the C4b2a complex (C3 convertase) of the classical complement pathway.

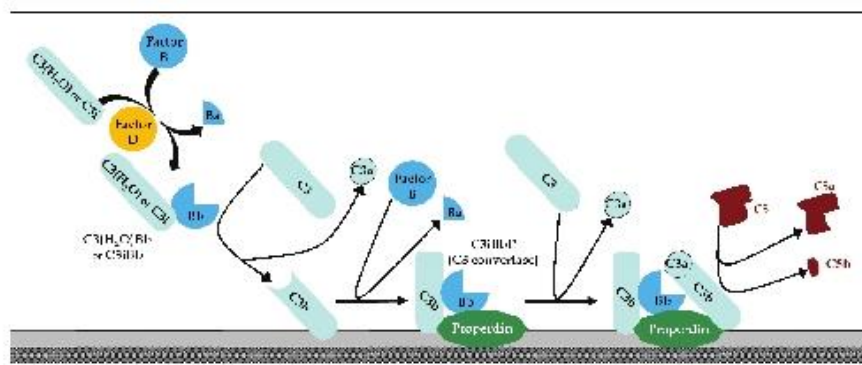


Figure 3. Alternative pathway activation of the complement system.

**5.2. Classical pathway of the "complement system"**

1. Activation of the complement system via the classical pathway requires the formation of the antigen-antibody complex (Ag-Ab), being the Ab of the subtypes IgM, IgG1, IgG2, or IgG3. This interaction gives rise to conformational changes in the Fc fragment of immunoglobulin (Ig) generating an attachment site for the C1 fraction in the Cγ2 domain (constant part "2" of the IgG heavy chain) or the Cμ3 domain (constant part "3" of the IgM heavy chain).

8 Urticaria and Angioedema

2. The C1 fraction of the complement system is composed of five subunits: a "C1q" subunit (stem with six helical arms, three copies of a fundamental unit in a "Y," which in turn consists of two groups of three chains each together form a triple helix), two C1r subunits (arranged resting on the two arms of C1q), and two C1s subunits (arranged resting on the two arms of C1q, whose catalytic domains are arranged toward the center), stabilized by the  $\text{Ca}^{++}$  cation.
3. The C1q fraction is capable of binding to the Fc region of immunoglobulins provided they form part of immunocomplexes, such that
  - a. It can bind to two or more IgG molecules through the  $\text{C}\gamma_2$  domain when bound to the same Ag molecule (several IgG molecules are part of the same immunocomplex). IgG has only one binding site per molecule, so at least two IgG molecules are necessary to activate the complement system.
  - b. It can bind to two or more  $\text{C}\mu_3$  domains of different pentameric IgM subunits. The free pentameric IgM is "flat" but on binding to Ag, the Fab arms adopt angles with the Fc portions (in the "staple" configuration), and then C1q can bind to different monomers of the same pentameric IgM. The IgM exposes more adhesion sites when it is in "staple" configuration, explaining why the IgM is more likely to activate the complement system.
4. Binding of multiple domains of the same C1 complex induces a conformational change that activates a "C1r" molecule by autocatalysis, which in turn activates the other "C1r" molecule. Once activated, the two "C1r" molecules exert hydrolysis of both C1s molecules to be activated, which is when they possess serine esterase activity.
5. The binding of several globular domains of the same C1 complex appears to induce a conformational change in this, which involves the activation of a C1r molecule by autocatalysis; in turn, this activated C1r activates the other C1r molecule. The two active molecules exert C1r hydrolysis of the two C1s, whereby they are activated: the two active C1s possess serine esterase activity (**Figure 4**).
6. C1s has two substrates: C2 and C4. Note at this point the regulatory role of the C1 inhibitor (C1-INH) molecule. A deficiency in this would result in uncontrolled activation of C1s acting on C2 and C4, with the consequent decrease in the levels of these two complement fractions that is apparent in patients with C1-INH-HAE:
  - a. C1s bind to C4, producing two fragments: C4a (small fragment that diffuses into the plasma) and C4b (large fragment that binds to the membrane of the "target cell"). The C4a fraction is an "anaphylotoxin" that has importance later in this chain.
  - b. C1 finds a binding site on C4b, and like everything around C1s is cleaved into two fragments: C2a (large fragment attached to C4b) and C2b (small fragment that diffuses into the plasma).
7. The C4bC2a complex (formed by the C2a and C4b bond) is called "C3 convertase" since it activates C3 in fragments C3a and C3b (**Figure 5**):

- a. The intact C3 fraction has a very stable internal thioester bond between a cysteine and a glutamine (product of posttranslational modification) whose half-life is close to 600 h.
  - b. The C4bC2a complex catalyzes the proteolytic cleavage of C3 near the amino terminus of the  $\alpha$  chain, with generation of the C3a and C3b fraction\*.
  - c. The unstable C3b\* component has the very unstable thioester bond, whose half-life is only 60  $\mu$ s because it is susceptible to nucleophilic attack (this is due to the negative charge of sulfur ( $-S^-$ ), while carbon remains as carbonyl group ( $-C=O$ )).
  - d. A nearby nucleophilic group belonging to protein or cell surface carbohydrate reacts with the electrophilic C3b\* carbonyl group, resulting in covalent bond (by  $-CO-O-$ ) between the C3b and the cell surface.
  - e. The C3a fraction is an "anaphylotoxin" that will be important later in this chain.
  - f. Note that it is able to generate "tens" of C3b fragments, which is why this step is considered an "amplifier." However, not all "C3b" generated participate in the complement pathway since a portion diffuses into the plasma functioning as an "opsonizing agent."
8. The C3b fraction binds to C4bC2a, forming the C4b2aC3b complex, called "C5 convertase," as the portion of the C3b fraction of this complex binds to C5, hydrolyzing it into C5a and C5b. The C5a fraction is an "anaphylotoxin" that will be important later in this chain. The C5b fraction is a key element for the formation of the membrane "attack complex" (Figure 3). This step is already part of the "final common lytic pathway" between the "classical pathway" and "lectin pathway."

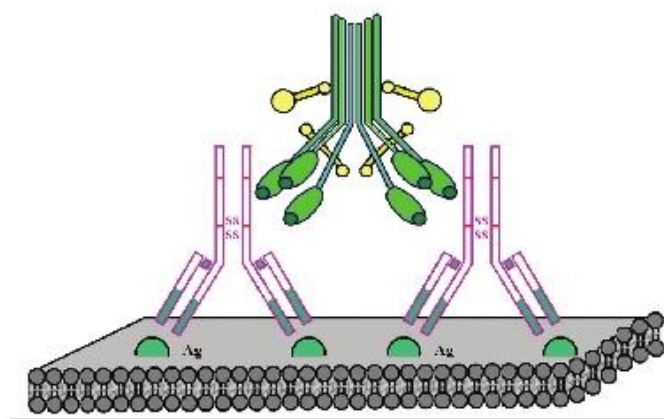


Figure 4. Classical pathway activation of the complement system, showing the binding of the C1q subunit to the Ig Fc, which is bound in turn to the cell membrane.

### 5.3. Lectin pathway of the "complement system"

The lectin pathway is a third way of complement system pathway activation different from the classical activation of C2 and C4 fractions (Figure 6). It starts with the action of the "mannan-binding protein" (MBP), which is structurally very similar to the C1q fraction (hexamers with 18 identical polypeptide chains coiled in groups of 3) and can bind two C1r subunits and two C1s subunits. However, it brings its own serine protease (called MASP) with 40% homology to C1r or C1s. MBP binds preferentially to the ends of mannose, fucose, and glucosamine of glycoproteins or polysaccharides present in the bacterial membrane. In a similar manner as described in the "classical pathway" with C1q2r2s complex, when MBP binds to carbohydrates it undergoes a conformational change, which in turn activates the serine protease (MASP). Activated MASP acts sequentially on C2 and C4 fractions to produce the "C3 convertase of the classical pathway."

MASP-1 has been recently shown to cleave bradykinin from HMWK [17] and its levels, together with the complex MASP1-C1-INH, have been related to disease severity in C1-INH-HAE [18].

### 5.4. Common final pathway of the "complement system"

The three activation pathways of the complement system (the classical pathway, the alternative pathway, and the lectin pathway) converge in a common final lytic pathway. The C5b, C6, C7, C8, and C9 fractions participate in the final lytic complement pathway and form a molecular structure known as "membrane attack complex" (MAC) (Figure 7).

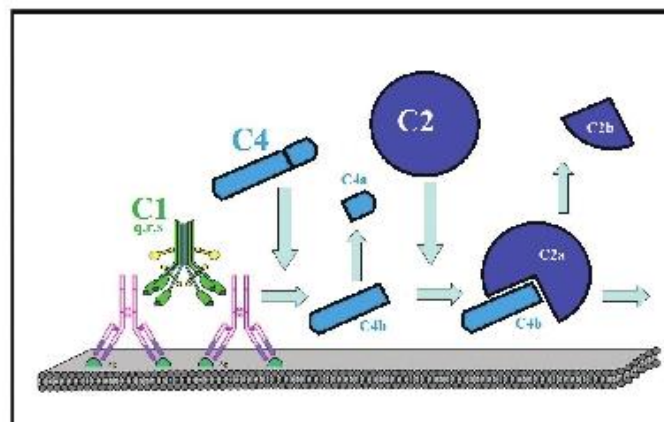


Figure 5. Classical pathway for the activation of the complement system, where the formation of the C1qrs complex until the formation of the C3b molecule can be observed.



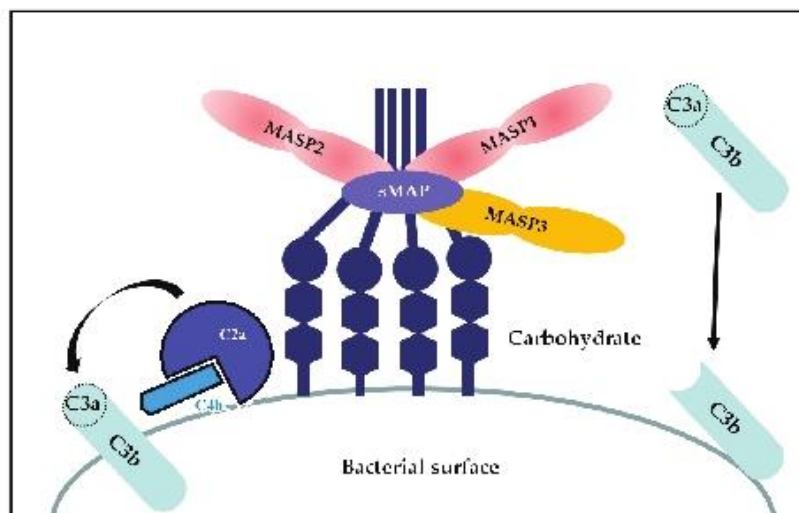


Figure 6. Lectin pathway for the activation of the complement system.

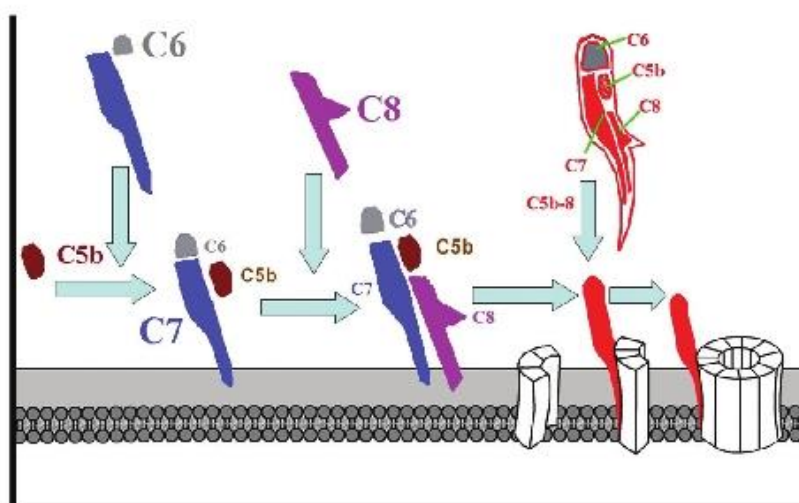


Figure 7. Major events in the lytic pathway cell membrane leading to the C9 polymerization and pore formation in the cell membrane.

MAC insertion into the cytoplasmic membrane causes an intercellular-extracellular communication pore with consequent ion exchange leading to cell death. The sequential steps are as follows:

1. As already mentioned, the final stage of the three activation pathways is common and consists in the formation of the "C5 convertase" that breaks the C5 fraction and triggers the appearance of the "membrane attack complex" (MAC). The steps at every pathway are as follows:
  - a. The "classical pathway": the C4b2aC3b complex catalyzes the cleavage of C5 into C5a and C5b.
  - b. The "lectin pathway": the C4b2aC3b complex catalyzes the cleavage of C5 into C5a and C5b.
  - c. The "alternative pathway": a covalent attachment of a "new" C3b that forms part of the "C3 convertase," forming the C3bBb3b complex.
2. C5b binds to the cytoplasmic membrane hydrophilic region.
3. C5b binds to C6, forming the C5bC6 complex.
4. C5bC6 binds to C7, forming C5bC6-7 complex, which has already hydrophobic regions that are capable of penetrating into the inner section of the lipid bilayer.
5. C5bC6-7 binds to C8, forming C5bC6-7-8 complex, which is capable of forming a 10 Armstrong pore capable of destroying erythrocytes but not able to destroy nucleated cells.
6. C5bC6-7-8 binds to about 14 C9 units to form the C5b-C6-7-8-poli9 complex (or MAC), which is capable of forming a 70-100 Armstrong pore by contacting the intracellular with the extracellular medium with the subsequent ion and water exchange, leading to cell death.

## 6. Complement disorders

Complement disorders have been traditionally linked to immunodeficiency and associated with severe or frequent infections. More recently, complement has been recognized for its role in inflammation, autoimmune disorders, and vision loss [19]. The identification of hereditary and acquired complement deficiencies in humans has led to a better understanding of the biologic importance of the complement system in immunity and autoimmune disease (Table 2).

Complement protein	Gene (chromosome)	Effects of deficiency (commonly associated infections)
C1q	1p36.12 (A, B, and C chains)	Immune-complex disease Meningitis, pneumonia, sepsis ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> )
C1r	12p13.31	Meningitis, pneumonia, sepsis (encapsulated bacteria)



Complement protein	Gene (chromosome)	Effects of deficiency (commonly associated infections)
C1s	12p13.31	Meningitis, pneumonia, sepsis (encapsulated bacteria)
C1-INH	11q11-q13.1	C1-INH-HAE
C2	6p21.33	Immune-complex disease Meningitis, osteomyelitis, pneumonia, sepsis ( <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> )
C3	19p13.3	Respiratory tract infections ( <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> )
C4	6p21.33 (Rodgers blood group and Chido blood group)	Immune-complex disease Meningitis, pneumonia, sepsis (encapsulated bacteria)
C5	9q33.2	SLE-like symptoms Meningitis, sepsis ( <i>Neisseria meningitidis</i> )
C6	5p13.1	SLE-like symptoms MPGN Meningitis, sepsis ( <i>Neisseria meningitidis</i> )
C7	5p13.1	Scleroderma, rheumatoid arthritis, and an SLE-like syndrome Meningitis, sepsis ( <i>Neisseria meningitidis</i> )
C8	1p32.2 (alpha chain) 1p32.2 (beta chain) 9q34.3 (gamma chain)	Meningitis, sepsis ( <i>Neisseria meningitidis</i> )
C9	5p13.1	Meningitis, sepsis ( <i>Neisseria meningitidis</i> )
Factor D	19p13.3	Meningitis ( <i>Neisseria meningitidis</i> )
Factor H	1q31.3	Recurrent pyogenic infections ( <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> )
Factor I	4q25	Recurrent pyogenic infections ( <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> )
Factor P (properdin)	Xp11.23	Meningitis ( <i>Neisseria meningitidis</i> )
MBL (or MBP)	10q11.2-q21	Respiratory tract infections
MASP2	1p36.22	Respiratory tract infections
CD59 (or MAC-IP, MAC-IP, protectin)	11p13	Autoimmune-like conditions including paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
DAF (or CD55)	1q32.2	Autoimmune-like conditions including paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

C1-INH-HAE = hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency; CD59 = cluster of differentiation 59; MAC-inhibitory protein (MAC-IP), membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL) or protectin; DAF = complement decay-accelerating factor; MASP2 = mannan-binding lectin serine protease 2 (also called mannan-binding protein-associated serine protease 2); MBL = mannose-binding lectin (also called mannose-binding protein or mannan-binding protein (MBP)); MPGN = membranoproliferative glomerulonephropathy; SLE = systemic lupus erythematosus.

**Table 2.** Clinical significance of complement deficiencies [20–24].

## 7. Classification of angioedema due to functionally active C1 esterase inhibitor protein (C1 inhibitor) deficiency

Functionally active C1-INH deficiency can be hereditary or acquired. The hereditary form is a primary immunodeficiency [25] and is the most common genetic defect of the complement system [26]. The absence or malfunction of C1-INH results in the presence of attacks of AE (subcutaneous or mucosal swelling) due to uncontrolled activation of the contact system, with the generation of bradykinin, a vasoactive peptide released from HMWK [9].

### 7.1. Hereditary angioedema

C1-INH-HAE is a genetic autosomal dominant disease characterized by a deficiency of the functionally active C1 esterase inhibitor (C1 inhibitor) protein. Initially, it was believed that it affected one individual per 10,000–150,000 people, but being a rare disease it makes an estimate of prevalence difficult to pinpoint [27]. It could affect around 2000–3000 people in the USA [28]. There is a register of patients in Spain where the minimum prevalence is 1.09 per 100,000 inhabitants [29], while another register in Denmark describes a prevalence rate of 1.41 per 100,000 inhabitants [30]. The highest published prevalence is in Norway with 1.75 per 100,000 inhabitants [31]. Delays in diagnosis (an average of 13.1 years in the Spanish study) [29] along with the possibility of misdiagnosis and lack of recognition of the disease may mean that the true prevalence may be higher than estimates suggest. To date, no studies have shown differences in prevalence between ethnic groups.

Two phenotypic variants were described [32, 33]. *Type I* (HAE-I) is the most common (85%), characterized by a quantitative decrease of C1-INH, which results in a decrease in functional activity; *type II* (HAE-II) (15%) is characterized by normal or elevated levels of dysfunctional C1-INH. In both cases, the defect is transmitted as an autosomal dominant form, although with different genetic alterations. There is another estrogen-dependent hereditary AE variant in which both levels and function of C1-INH are normal and which has been called HAE *type III* [34, 35].

### 7.2. Acquired angioedema

C1-INH-AAE is biochemically characterized by low C1-INH concentrations and/or functions and no evidence of heredity. It is mainly associated with B cell lymphoproliferative disorders and occasionally with autoimmune, neoplastic, or infectious diseases [14]. Initially, it was classified into two types: type I, with most patients having an associated B cell line malignancy; type II, there were anti-C1-INH autoantibodies that interfered with C1-INH functional activity [36]. C1-INH production is normal or slightly increased. In many patients with type I, the paraproteinemia or M component actually behaves as an anti-C1-INH autoantibody, so some authors such as Cicardi suggest that the distinction between types I and II may be artificial [37].

Acquired C1-INH deficiency is characterized by the activation of the classical complement pathway and accelerated catabolism of C1-INH and the activation of the contact system [9]. This results in low C4 and C2 levels and normal C3 levels in plasma. C1q levels are frequently

very low in C1-INH-AAE and this feature is frequently used to differentiate the acquired from the hereditary form of C1-INH deficiency [14].

## 8. Bradykinin as common final mediator of “bradykininergic” angioedema

### 8.1. Formation of bradykinin

BK is a linear nonapeptide (with sequence Arg1-Pro2-Pro3-Gly4-Phe5-Ser6-Pro7-Phe8-Arg9) produced endogenously in humans and other mammals as a result of the proteolytic activity of kallikrein on kininogens [38, 39].

Kallikreins belong to serine proteases and fall into two groups: tissue and plasma kallikreins. Within the tissue kallikreins, a family of 15 proteins is true kallikrein (hk1) and prostate-specific antigen (PSA or hk3) [39–41]. Plasma kallikrein is involved in processes that initiate coagulation especially during the activation phase due to contact with negatively charged surfaces. The plasma and tissue kallikreins release vasoactive peptides known as kinins implicated in biological processes such as the relaxation of vascular smooth muscle (hypotension), increased vascular permeability, smooth muscle contraction of the bronchial tree, and pain [39–41]. This peptide family produces BK release due to plasma kallikrein action on the HMWK, while it also releases Lys-bradykinin (Lys-BK) by the action of tissue kallikrein hk1 on low-molecular-weight kininogen (LMWK) [39–41] (Figure 8).

### 8.2. Other forms of angioedema with activation of the contact system

HAE *type III*, described in 2000 by two independent research groups [35, 42], has been also named as hereditary angioedema with normal C1-INH (nC1-INH-HAE) [7]. A subgroup of patients with nC1-INH-HAE (approximately 30%) has a mutation in exon 9 of *F12* gene [7] and this type of AE is known as FXII-HAE [7]. The rest have not known mutation and are known as unknown-HAE (U-HAE) [7].

FXII is a protease involved in the activation of the coagulation and contact systems and these mutations found in *F12* gene in patients with FXII-HAE have been shown to produce hyperactivability of coagulation factor FXII, with the consequent activation of the contact system [43].

### 8.3. Inhibition of bradykinin-metabolizing enzymes

Once produced, kinins are rapidly metabolized by metallopeptidases: neutral endopeptidase (NEP), angiotensin-converting enzyme (ACE), dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV), aminopeptidase P (APP), carboxypeptidases (CPN, CPM), and endothelin-converting enzyme-1 (ECE-1). Dendorfer et al. [44] described the metabolic pathways of BK degradation in murine models. In human plasma, BK is cleaved on the Pro7-Phe8 and Phe8-Arg9 bonds by the action of the two largest kininases: ACE and CPN [45]. Besides, in the 1960s it was reported that carboxypeptidase A cleaved the Pro7-Phe8 bond [46], while carboxypeptidase B cleaved the

Phe8-Arg9 bond [46]. Generally, carboxypeptidases remove Arg9 (carboxyl terminus) from the kinin molecule. Although NEP plays an important role in the kidney and epithelium, unlike ACE it barely exerts its action in plasma. APP cleaves BK in the Arg1-Pro2 bond [47]. NEP and ACE cleave BK at the Pro7-Phe8 bond (releasing the dipeptide Phe8-Arg9) [48]; NEP further cleaves the Gly4-Phe5 bond and ACE in the Phe5-Ser6 bond [48].

The following drug classes can cause acute AE by inhibition of the BK-metabolizing pathway (Figure 8):

- ACE (EC 3.4.15.1) inhibitors: lisinopril, captopril, enalapril, and ramipril.
- DPP-IV (EC 3.4.14.5) inhibitors: sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, and linagliptin.
- APP (EC 3.4.11.9) inhibitors: apstatin [49].
- CPN and CPM inhibitors.
- NEP, also known as neprilysin (EC 3.4.24.11) inhibitor: SQ29072 [50], SCH39370 [51], candoxatrilat [52], phosphoramidon [53], BP102 [54], and ecadotril [55].
- ECE-1 (EC 3.4.24.71) inhibitor: CGS35066 [56].
- Dual inhibitor of NEP and ACE: omapatrilat [57], fasidotril [58], sampatrilat [59], and mixanpril [60].
- Dual inhibitor of NEP and ECE-1: SLV-306 [61], S-17162 [62], CGS 26303 [63, 64], CGS 26393 [65], CGS 31447 [66], WS 75624B [67], B-90063 [68], CGS 34226 [69], and CGS 34043 [70].
- Triple inhibitor of ECE-1, NEP, and ACE: CGS 35601 [71–73] and CGS 37808 [74].

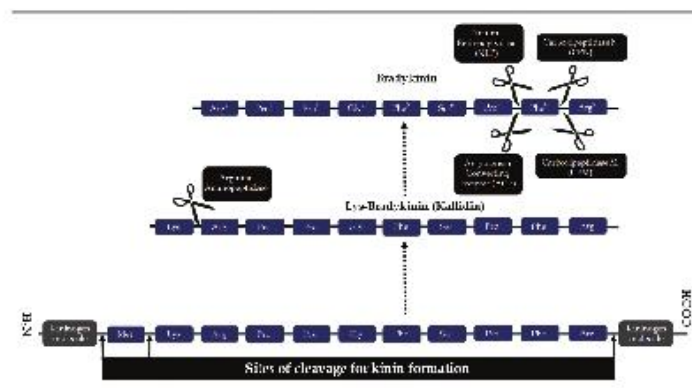


Figure 8. Formation of kinins in plasma and tissues. Each kinin is formed from kininogen by the action of a different enzyme.



#### 8.4. Bradykinin receptor ligands

The biological effects of kinins involve the activation of specific receptors on the surface of the target cell. At least two different kinin receptors are known [75, 76]: BK receptor B1 (bradykinin receptor B1, also known as BDKRB1, B1R, BKR1, B1BKR, BKB1R, and BRADYB1) [77], which is coded in region 14q32.1-q32.2, and BK receptor B2 (bradykinin receptor B2, also known as BDKRB2, B2R, BK2, BK-2, BKR2, and BRB2) [78], which is coded in region 14q32.1-q32.2.

BKR1 binds and is activated by des-[Arg9]-bradykinin (DBK) and des-[Arg9]-Lys-bradykinin (Lys-BK), formed by the action of carboxypeptidases on Lys-BK and BK, respectively [79].

BKR1 is expressed in low amounts on normal physiological conditions in smooth muscle of blood vessels being regulated additively by inflammation [75, 79]. During stressful situations (trauma, tissue pressure, or inflammation with increase of IL1 $\beta$  or TNF $\alpha$ ) [80, 81], the effects on BKR1 can predominate.

On the contrary, BKR2 binds selectively with BK and kallidin, mediating most of the effects of the contact system activation in the absence of inflammation.

Antagonists have been developed for both types of receptors, such as des-[Arg9]-bradykinin-Leu8 for BKR1 and HOE140 (icatibant acetate) for BKR2 [82]. Icatibant acetate has been shown to be effective for the treatment of acute AE attacks in C1-INH-HAE [7, 8, 83].

In summary, most of the biological effects of kinins are mediated by BKR2 and under conditions of inflammation or tissue damage there is induction of BKR1 [84] (Figure 9).

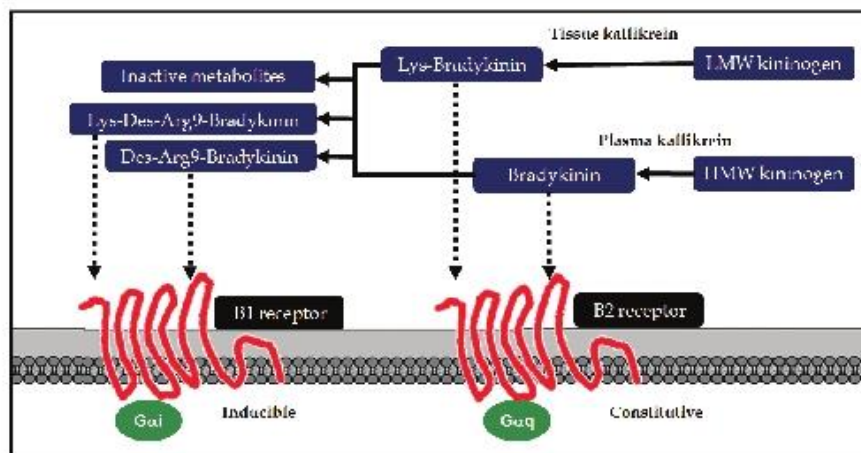


Figure 9. Bradykinin receptor ligands.

Both receptors belong to the superfamily of receptors that have seven transmembrane domains coupled to G proteins, differing both in primary structure, expression, and regulation of their tissue distribution [85, 86].

Two types of G protein-coupled receptors have been found that bind to BK mediating its response in pathophysiological conditions. To summarize, there are stimulatory G proteins (Gs and Gq) and inhibitory G proteins (Gi). Gs binds to GTP and activates adenylate cyclase, increasing the amount of intracellular cAMP. Gi binds to GTP and inactivates adenylate cyclase, indirectly reducing the amount of intracellular cAMP. Gq binds to GTP and activates PLC, increasing the amount of DAG, IP, and intracellular Ca<sup>2+</sup>. Transduction pathways stimulated by kinins have been extensively investigated in endothelial cells, where BKR1 interacts with Gq and Gi proteins, using the same signaling pathways as BKR2 (Figure 10).

BKR2 binds to G proteins and activates phospholipases A<sub>2</sub> and C. The kinin-induced increase in phospholipase C (PLC) causes it to act on their specific substrate, phosphatidylinositol biphosphate (PIP<sub>2</sub>), hydrolyzing it generating the two metabolites: inositol triphosphate (IP<sub>3</sub>) and diacylglycerol (DAG). IP<sub>3</sub> binds to a specific receptor (IP<sub>3</sub>R) in the endoplasmic reticulum facilitating the release of intracellular Ca<sup>2+</sup>. IP<sub>3</sub>, possibly together with its metabolite, IP<sub>4</sub>, can regulate calcium channels of the plasma membrane allowing the entry of extracellular calcium into the cell [87, 88]. The other metabolite of PIP<sub>2</sub> hydrolysis, DAG, is responsible for the activation of protein kinase C (PKC) [89, 90]. PKC consists of one polypeptide chain with two functional domains: (a) a hydrophobic domain for binding to the cell membrane and (b) a hydrophilic domain, which possesses catalytic function. PKC at cellular rest is found in an inactive form in the cytosol, but once stimulated by DAG together with Ca<sup>2+</sup> ions it translocates to the cell membrane to exert its function of protein kinase in serine and threonine

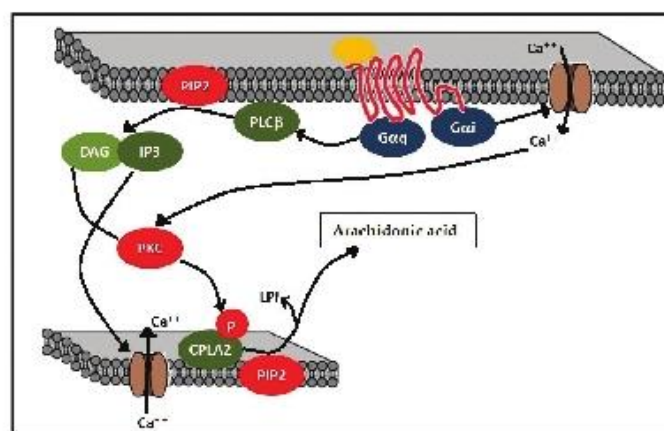


Figure 10. Bradykinin receptors and G-protein-coupled receptor-signaling pathway.



amino acids. BK has been shown to activate a  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent PKC and PKC not dependent on this ion, as well as atypical isoforms [91]. The stimulation of phospholipase  $\text{A}_2$  ( $\text{PLA}_2$ ) releases arachidonic acid from membrane phospholipids [92], which can be metabolized in the form of powerful inflammatory mediators.

In addition, BKR2 transiently promotes phosphorylation of tyrosine from tyrosine kinases such as MAP kinase ("mitogen-activated protein kinase"), as well as the activation of the JAK/STAT pathway. Activated BKR2 interacts directly with nitric oxide synthase (NOS) resulting in nitric oxide (NO) [93].

## 9. Conclusions

C1-INH-HAE is a rare inherited disorder, characterized by recurrent AE attacks in various regions of the body. C1-INH-AAE is an acquired disease usually due to the presence of anti-C1-INH autoantibodies. The lack of C1-INH leads to inappropriate activation of the kallikrein-kinin system and release of BK, a vasoactive mediator.

nC1-INH-HAE is another inherited form of AE, with no C1-INH deficiency, but a probable increase in BK formation due to mutation in exon 9 of *F12* gene with subsequent hyperactivability.

BK (common final mediator of BK-AE) is a linear nonapeptide (with sequence Arg1-Pro2-Pro3-Gly4-Phe5-Ser6-Pro7-Phe8-Arg9) produced endogenously in humans and other mammals as a result of the proteolytic activity of kallikrein on kininogens.

Some drugs that inhibit the catabolism of BK have been implicated in the development of AE. These include ACEIs, DPP-IV inhibitors, APP inhibitors, and NEP inhibitors.

## Author details

Jesús Jurado-Palomo<sup>1,2\*</sup> and Teresa Caballero<sup>2,3,4</sup>

\*Address all correspondence to: h72jupaj@yahoo.es

1 Department of Allergology, Nuestra Señora del Prado University General Hospital, Talavera de la Reina, Spain

2 Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema (SGBA), Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SEAIC), Madrid, Spain

3 Department of Allergology, Hospital La Paz Health Research Institute (IdiPAZ), Madrid, Spain

4 Biomedical Research Network on Rare Diseases, CIBERER (U754), Madrid, Spain

## References

- [1] Jaiganesh T, Wiese M, Hollingsworth J, Hughan C, Kamara M, Wood P, et al. Acute angioedema: recognition and management in the emergency department. *Eur J Emerg Med.* 2013;20:10–7.
- [2] Grigoriadou S, Longhurst HJ. Clinical immunology review series: an approach to the patient with angio-oedema. *Clin Exp Immunol.* 2009;155:367–77.
- [3] Bork K. Angioedema. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2014;34:23–31.
- [4] Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:373–88.
- [5] Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT; British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:547–65.
- [6] Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med.* 2002;346:175–9.
- [7] Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69:602–16.
- [8] Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21:422–41; quiz 442–3. Review. Erratum in: *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22:3 p following 153.
- [9] Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(5):333–47; quiz follow 347. Review. Erratum in: *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(2):3 p following 153.
- [10] Prieto-García A, Marcos C, Caballero T; Spanish Group for Study of Bradykinin-Mediated Angioedema. Classification of angioedema without wheals. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116:177.
- [11] Giavina-Bianchi P, Aun MV, Motta AA, Kalil J, Castells M. Classification of angioedema by endotypes. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:1142–43.
- [12] Cugno M, Zanichelli A, Foiemi F, Caccia S, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med.* 2009;15:69–78.
- [13] Kaplan AP, Ghebrehiwet B. The plasma bradykinin forming pathways and its interrelationships with complement. *Mol Immunol.* 2010;47:2161–9.

- [14] Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase Inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:S51–131.
- [15] Peña J. Immune system. Chapter 1. Immunology (3rd edition, ISBN: 84-368-1213-1). Ed. Jose Peña. Ed Pirámide (Grupo Anaya). 1998. pp. 33–46.
- [16] García-Olivares E, Alonso A, Peña J. Complement system. Chapter 13. Immunology (3rd edition, ISBN: 84-368-1213-1). Ed. Jose Peña. Ed Pirámide (Grupo Anaya). 1998. pp. 225–38.
- [17] Dobó J, Major B, Kékesi KA, Szabó I, Megyeri M, Hajela K, Juhász G, Závodszy P, Gál P. Cleavage of kininogen and subsequent bradykinin release by the complement component: mannose-binding lectin-associated serine protease (MASP)-1. *PLoS One* 2011;6:e20036.
- [18] Hansen CB, Csuka D, Munthe-Fog L, Varga L, Farkas H, Hansen KM, Koch C, Skjødt K, Garred P, Skjødt MO. The levels of the lectin pathway serine protease MASP-1 and its complex formation with C1 inhibitor are linked to the severity of hereditary angioedema. *J Immunol*. 2015;195:3596–604.
- [19] Frazer-Abel A, Sepiashvili L, Mbughuni MM, Willrich MA. Overview of laboratory testing and clinical presentations of complement deficiencies and dysregulation. *Adv Clin Chem*. 2016;77:1–75.
- [20] Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Clinical significance of complement deficiencies. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1173: 108–23.
- [21] Nesargikar PN, Spiller B, Chavez R. The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2012;2:103–111.
- [22] Prohászka Z, Nilsson B, Frazer-Abel A, Kirschfink M. Complement analysis 2016: Clinical indications, laboratory diagnostics and quality control. *Immunobiology*. 2016;221:1247–51.
- [23] Audemard-Verger A, Descloux E, Ponard D, Deroux A, Fantin B, Fieschi C, et al. Infections revealing complement deficiency in adults. *Medicine*. 2016;95:e3548.
- [24] Gene Family: Complement system. URL disponible en: <http://www.genenames.org/cgi-bin/genefamilies/set/492>
- [25] Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, Puck J, Rosen F, Seger R, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 677–87.
- [26] Carreer FMJ. The C1 inhibitor deficiency. A review. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1992; 30: 793–807.
- [27] Lunn ML, Santos CB, Craig TJ. Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:211–4.

- [28] Zuraw BL. Hereditary angioedema: a current state-of-the art review, IV: short- and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(Suppl 2):S13-8.
- [29] Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94:498-503.
- [30] Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark. A nationwide survey. *Br J Dermatol.* 2009;161:1153-8.
- [31] Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Frøland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol.* 2000;20:477-85.
- [32] Rosen FS, Charche P, Pensky J, Donaldson V. Hereditary angioneurotic edema. Two genetic variants. *Science.* 1965; 148: 957-8.
- [33] Rosen FS, Alper CA, Pensky J, Klemperer MR, Donaldson VH. Genetically determined heterogeneity of the C1 esterase inhibitor in patients with hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest.* 1971; 50: 2143-9.
- [34] Bork K, Bamstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000; 356:213-7.
- [35] Binkley K, Davis A 3rd. Clinical, biochemical and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106: 546-50.
- [36] Orfan NA, Kolski GB. Angioedema and C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy.* 1992; 69: 167-74.
- [37] Cicardi M, Beretta A, Colombo M, Gioffré D, Cugno M, Agostoni A. Relevance of lymphoproliferative disorders and of anti-C1 inhibitor autoantibodies in acquired angioedema. *Clin Exp Immunol.* 1996; 106: 475-80.
- [38] Elliot DF. Structure of bradykinin. *Biochem Pharmacol.* 1962;10:25-8.
- [39] Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol Rev.* 1992;44:1-80.
- [40] Blais C, Mareau F, Rouleau J-L, Adam A. The kallikrein-kininogen-kinin system: lessons from the quantification of endogenous kinins. *Peptides.* 2000;21:1903-40.
- [41] Leeb-Lundberg FML, Marceau F, Müller-Esterl W, Pettibone DJ, Zuraw BL. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanism to pathophysiological consequences. *Pharmacol Rev.* 2005;57:27-77.
- [42] Bork K, Bamstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000; 356:213-7.
- [43] de Maat S, Björkqvist J, Suffritti C, Wiesenekker CP, Nagtegaal W, Koekman A, et al. Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:1414-1423.e9.



- [44] Dendorfer A, Wolfrum S, Wagemann M, Qadri F, Dominiak P. Pathways of bradykinin degradation in blood and plasma of normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H2182-8.
- [45] Sheikh IA, Kaplan AP. Mechanism of digestion of bradykinin and lysyl bradykinin (kallidin) in human serum. Role of carboxypeptidase, angiotensin-converting enzyme and determination of final degradation products. *Biochem Pharmacol*. 1989;38:993-1000.
- [46] Greenbaum LM, Yamafuji K. The in vitro inactivation and formation of plasma kinins by spleen cathepsins. *Br J Pharmacol Chemother*. 1966;27:230-8.
- [47] Sidorowicz W, Szechiński J, Canizaro PC, Běhal FJ. Cleavage of the Arg1-Pro2 bond of bradykinin by a human lung peptidase: isolation, characterization, and inhibition by several beta-lactam antibiotics. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1984;175:503-9.
- [48] Gafford JT, Skidgel RA, Erdos EG, Hersch LB. Human kidney "enkephalinase" a neutral metalloendopeptidase that cleaves active peptides. *Biochemistry*. 1983;22:3265-71.
- [49] Prechel MM, Orawski AT, Maggiora LL, Simmons WH. Effect of a new aminopeptidase P inhibitor, apstatin, on bradykinin degradation in the rat lung. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;275:1136-42.
- [50] Seymour AA, Norman JA, Asaad MM, Fennell SA, Swerdel JN, Little DK, Dorso CR. Renal and depressor effects of SQ 29,072, a neutral endopeptidase inhibitor, in conscious hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16:163-72.
- [51] Charles CJ, Espiner EA, Richards AM, Sybertz EJ. Endopeptidase inhibition in angiotensin-induced hypertension. Effect of SCH 39370 in sheep. *Hypertension*. 1995;26:89-94.
- [52] McDowell G, Nicholls DP. The endopeptidase inhibitor, candoxatril, and its therapeutic potential in the treatment of chronic cardiac failure in man. *Expert Opin Investig Drugs*. 1999;8:79-84.
- [53] Oefner C, D'Arcy A, Hennig M, Winkler FK, Dale GE. Structure of human neutral endopeptidase (Neprilysin) complexed with phosphoramidon. *J Mol Biol*. 2000;296:341-9.
- [54] Nakajima S, Majima M, Ito H, Hayashi I, Yajima Y, Katori M. Effects of a neutral endopeptidase inhibitor, BP102, on the development of deoxycorticosterone acetate-salt hypertension in kininogen-deficient Brown Norway Katholiek rats. *Int J Tissue React*. 1998;20:45-56.
- [55] Nawarskas J, Rajan V, Frishman WH. Vasopeptidase inhibitors, neutral endopeptidase inhibitors, and dual inhibitors of angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase. *Heart Disease*. 2001;3: 378-85.
- [56] Trapani AJ, Beil ME, Bruseo CW, De Lombaert S, Jeng AY. Pharmacological properties of CGS 35066, a potent and selective endothelin-converting enzyme inhibitor, in conscious rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;36(5 Suppl 1):S40-3.
- [57] Zanchi A, Maillard M, Burnier M. Recent clinical trials with omapatrilat: new developments. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5:346-52.

- [58] Laurent S, Boutouyrie P, Azizi M, Marie C, Gros C, Schwartz JC, Lecomte JM, Bralet J. Antihypertensive effects of fasidotril, a dual inhibitor of neprilysin and angiotensin-converting enzyme, in rats and humans. *Hypertension*. 2000;35:1148-53.
- [59] Maki T, Nasa Y, Tanonaka K, Takahashi M, Takeo S. Beneficial effects of sampatrilat, a novel vasopeptidase inhibitor, on cardiac remodeling and function of rats with chronic heart failure following left coronary artery ligation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;305:97-105.
- [60] Fournié-Zaluski MC, Gonzalez W, Turcaud S, Pham I, Roques BP, Michel JB. Dual inhibition of angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase by the orally active inhibitor mixanpril: a potential therapeutic approach in hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:4072-6.
- [61] Thöne-Reinke C, Simon K, Richter CM, Godes M, Neumayer HH, Thormählen D, et al. Inhibition of both neutral endopeptidase and endothelin-converting enzyme by SLV306 reduces proteinuria and urinary albumin excretion in diabetic rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44(Suppl.1):S76-9.
- [62] Descombes JJ, Menecier P, Versluys D, Barou V, de Nanteuil G, Laubie M, et al. S 17162 is a novel selective inhibitor of big ET-1 responses in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;26(Suppl.3):S61-4.
- [63] Sorokin A, Kohan DE. Physiology and pathology of endothelin-1 in renal mesangium. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;285:F579-F589.
- [64] Feldman DL, Mogelesky TC, Chou M, Jeng AY. Attenuation of puromycin aminonucleoside-induced glomerular lesions in rats by CGS 26303, a dual neutral endopeptidase/ endothelin-converting enzyme inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;36:S342-S345.
- [65] Pelletier S, Battistini B, Jeng AY, Sirois P. Effects of dual endothelin-converting enzyme/ neutral endopeptidase inhibitors, CGS 26303 and CGS 26393, on lipopolysaccharide or interleukin-1 beta-stimulated release of endothelin from guinea pig tracheal epithelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;31(Suppl.1):S10-2.
- [66] Shetty SS, Savage P, DelGrande D, De Lombaert S, Jeng AY. Characterization of CGS 31447, a potent and nonpeptidic endothelin-converting enzyme inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;31(Suppl.1):S68-70.
- [67] Tsurumi Y, Ueda H, Hayashi K, Takase S, Nishikawa M, Kiyoto S, et al. WS75624 A and B, new endothelin converting enzyme inhibitors isolated from *Saccharothrix* sp. No. 75624. I. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical properties and biological activities. *J Antibiot (Tokyo)*. 1995;48:1066-72.
- [68] Takaishi S, Tuchiya N, Sato A, Negishi T, Takamatsu Y, Matsushita Y, et al. B-90063, a novel endothelin converting enzyme inhibitor isolated from a new marine bacterium, *Blastobacter* sp. SANK 71894. *J Antibiot (Tokyo)*. 1998;51:805-15.
- [69] Jeng AY, Savage P, Beil ME, Bruseo CW, Hoyer D, Fink CA, et al. CGS 34226, a thiol-based dual inhibitor of endothelin converting enzyme-1 and neutral endopeptidase 24.11. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(Suppl.48):98S-101S.



- [70] Trapani AJ, De Lombaert S, Beil ME, Bruseo CW, Savage P, Chou M, et al. CGS 34043: a non-peptidic, potent and long-acting dual inhibitor of endothelin converting enzyme-1 and neutral endopeptidase 24.11. *Life Sci.* 2000;67:1025-33.
- [71] Inguibert N, Poras H, Teffo F, Beslot F, Selkti M, Tomas A, et al. N-[2-(indan-1-yl)-3-mercapto-propionyl] amino acids as highly potent inhibitors of the three vasopeptidases (NEP, ACE, ECE): in vitro and in vivo activities. *Bioorg Med Chem Lett.* 2002;12:2001-5.
- [72] Daull P, Blouin A, Beaudoin M, Gadbois S, Belleville K, Cayer J, et al. The hemodynamic and metabolic profiles of Zucker diabetic fatty rats treated with a single molecule triple vasopeptidase inhibitor, CGS 35601. *Exp Biol Med (Maywood).* 2006;231:824-9.
- [73] Battistini B, Daull P, Jeng AY. CGS 35601, a triple inhibitor of angiotensin converting enzyme, neutral endopeptidase and endothelin converting enzyme. *Cardiovasc Drug Rev.* 2005;23:317-30.
- [74] Trapani AJ, Beil ME, Bruseo CW, Savage P, Firooznia F, Jeng AY. CGS35601 and its orally active prodrug CGS 37808 as triple inhibitors of endothelin-converting enzyme-1, neutral endopeptidase 24.11, and angiotensin-converting enzyme. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;44:S211-S215.
- [75] Regoli D, Barabé J. Pharmacology of bradykinin and related kinins. *Pharmacol Rev.* 1980;32:1-46.
- [76] Regoli D, Rhaleb NE, Drapeau G, Dion S. Kinin receptor subtypes. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990;15Suppl 6:S30-8.
- [77] Menke JG, Borkowski JA, Bierilo KK, MacNeil T, Derrick AW, Schneck KA, et al. Expression cloning of a human B1 bradykinin receptor. *J Biol Chem.* 1994;269: 21583-6.
- [78] Hess JF, Borkowski JA, Young GS, Strader CD, Ransom RW. Cloning and pharmacological characterization of a human bradykinin (BK-2) receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;184:260-8.
- [79] Dray A, Perkins M. Bradykinin and inflammatory pain. *Trends Neurosci.* 1993;16:99-104.
- [80] Sardi SP, Ares VR, Errasti AE, Rothlin RP. Bradykinin B1 receptors in human umbilical vein: pharmacological evidence of up-regulation, and induction by interleukin-1 beta. *Eur J Pharmacol.* 1998; 358:221-7.
- [81] Haddad EB, Fox AJ, Rousell J, Burgess G, McIntyre P, Barnes PJ et al. Post-transcriptional regulation of bradykinin B1 and B2 receptor gene expression in human lung fibroblasts by tumor necrosis factor-alpha: modulation by dexamethasone. *Mol Pharmacol.* 2000;57:1123-3.
- [82] Wirth K, Hock FJ, Albus U, Linz W, Alpermann HG, Anagnostopoulos H et al. Hoe 140: a new potent and long acting bradykinin antagonist: in vivo studies. *Br J Pharmacol.* 1991;102:774-7.
- [83] Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary

- C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*. 2012;67:147–57.
- [84] Marceau F, Hess JF, Bachvarov DR. The B1 receptors for kinins. *Pharmacol Rev*. 1998;50:357–86.
- [85] McEachern AE, Shelton ER, Bhakta S, Obernolte R, Bach C, Zuppan P, et al. Expression cloning of a rat B2 bradykinin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:7724–8.
- [86] Menke JG, Borkowski JA, Bierilo KK, MacNeil T, Derrick AW, Schneck KA et al. Expression cloning of a human B1 bradykinin receptor. *J Biol Chem*. 1994;269:21583–6.
- [87] Allan D, Michell RH. Elevation of intracellular calcium ion concentration provokes production of 1,2-diacylglycerol and phosphatidate in human erythrocytes. *Biochem Soc Trans*. 1975;3:751–2.
- [88] Allan D, Michell RH. A calcium-activated polyphosphoinositide phosphodiesterase in the plasma membrane of human and rabbit erythrocytes. *Biochim Biophys Acta*. 1978;508:277–86.
- [89] Kuo JF, Shoji M, Girard PR, Mazzei GJ, Turner RS, Su HD. Phospholipid/calcium-dependent protein kinase (protein kinase C) system: a major site of bioregulation. *Adv Enzyme Regul*. 1986;25:387–400.
- [90] Nelsestuen GL, Bazzi MD. Activation and regulation of protein kinase C enzymes. *J Bioenerg Biomembr*. 1991;23:43–61.
- [91] Tippmer S, Quitterer U, Kolm V, Faussner A, Roscher A, Mosthaf L, Müller-Esterl W, Häring H. Bradykinin induces translocation of the protein kinase C isoforms alpha, epsilon, and zeta. *Eur J Biochem*. 1994 1;225:297–304.
- [92] Schrör K. Role of prostaglandins in the cardiovascular effects of bradykinin and angiotensin-converting inhibitors. *J Cardopvasc Pharmacol*. 1992;20 Suppl.9:S68–73.
- [93] Australian Public Assessment Report for icatibant. AusPAR Firazyr Icatibant Shire Australia Pty Ltd SM- 2009-00755-3-2. 07/06/2010. URL disponible en: <http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-firazyr.pdf> (accessed on 13 December 2013)

---

## Provisional chapter

---

# Bradykinin-Mediated Angioedema across the History

---

Jesús Jurado-Palomo, Irina Diana Bobolea,

Alexandru Daniel Vlaga and Teresa Caballero

Additional information is available at the end of the chapter

---

### Abstract

The origins of the discovery of the “Complement System” date from the second half of the nineteenth century. The official paternity of the Complement System is attributed to Jules Bordet. The complement system can be activated through three major pathways. The classical pathway, the alternative pathway, and the lectin pathway converge in a common final lytic pathway. Hereditary angioedema (HAE) due to C1-inhibitor (C1-INH) deficiency (C1-INH-HAE) was first described by Robert Graves in his clinical lectures. The autosomal dominant pattern of HAE was recognized by Sir William Osler. The pathophysiologic basis of C1-INH-HAE as a deficiency of a plasma inhibitor was discovered in the early 1960s. In 1986, the C1NH gene was identified, which encodes the C1-INH protein. Although the possible relationship between angioedema and estrogens in women was described as early as 1986, it was not until the first decade of the twenty-first century when several series of patients with HAE were described with normal levels of the fractions of the complement system. In the last decade, several drugs have been approved and marketed in Europe, in the United States, and in other countries, contributing to the improved management of C1-INH-HAE and patient’s quality of life.

**Keywords:** acquired angioedema, angioedema, bradykinin, c1 inhibitor, complement system, factor XII, hereditary angioedema, hereditary angioedema with mutation in *F12* gene, history, immunodeficiency

---

**INTECH**  
open science | open minds

© 2017 The Author(s). Licensee InTech. This chapter is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium provided the original work is properly cited.



## 1. Introduction

The origins of the discovery of the "Complement System" date from the second half of the nineteenth century. The official paternity of the Complement System is attributed to Jules Bordet. The complement system can be activated through three major pathways. The classical pathway, the alternative pathway, and the lectin pathway converge in a common final lytic pathway. This chapter describes the historical discovery of biochemistry pathways implicated in the pathophysiology of bradykininergic angioedema (BK-AE).

## 2. Historical review of the Complement System

The origins of the discovery of the "Complement System" date from the second half of the nineteenth century. In that era, the works of Louis Pasteur (1822–1895), Robert Koch (1843–1910) [1], and Joseph Lister (1827–1912) [2] contributed to the knowledge needed to consider many microorganisms as producers of lethal effects in humans. It was obvious that the human body, despite being constantly exposed to microorganisms, successfully overcame their assaults, discovering that many of them were destroyed in the blood, one of whose effector systems of defense was the "complement system" [3] (Figure 1).

Taube and Gscheidlen made one of the first observations that the blood of various mammals possessed bactericidal activity [4]. These authors injected microorganisms in the bloodstream, sampling at 24 and 48 hours while preserving them aseptically. Even months after storage, bacterial multiplication was not observed. Wyssokowitsch [5] and von Fodor [6, 7] repeated the experiment, injecting microorganisms in the blood of mammals, noting that within minutes there were no viable organisms; they thought that they had been cleared by the blood cells. Metschnikoff [8] found phagocytes that engulfed and destroyed microorganisms, but soon discovered that blood cells were not solely responsible. Grohmann [9] was the first scientist who discovered that *in vitro* plasma (cell-free) was capable of lysing bacteria and fungi.

Nuttall [10], in experiments similar to those conducted previously by Wyssokowitsch [5] and von Fodor [6, 7], observed morphological changes in microorganisms (anthrax bacillus) that had escaped phagocytosis, concluding that they had been damaged by a noncellular process. After inoculating defibrinated sheep blood with bacteria, the bactericidal activity was preserved both *in vivo* and *in vitro*, but disappeared if the blood was heated to 45°C or was stored for several days at room temperature. A year later, Buchner [11, 12] reported that fresh serum was able to lyse bacteria, but if heated for 30 minutes at 55°C, this capacity was lost. He also found that the dialysis of fresh serum against water at 0°C for 18–36 hours abolished the lytic activity, but there was no loss when dialyzed against bicarbonate buffer containing 0.75–0.8% NaCl. He called fresh factor serum with bactericidal activity "alexina," concluding that it was due to proteins with enzymatic activity.

Pfeiffer and Issaef [13] reported that the activity of alexina was due to the joint action of specific antibodies and specific serum factor. In their experiment, the blood of guinea pigs that recovered from cholera infection protected normal guinea pigs if they were injected alexina



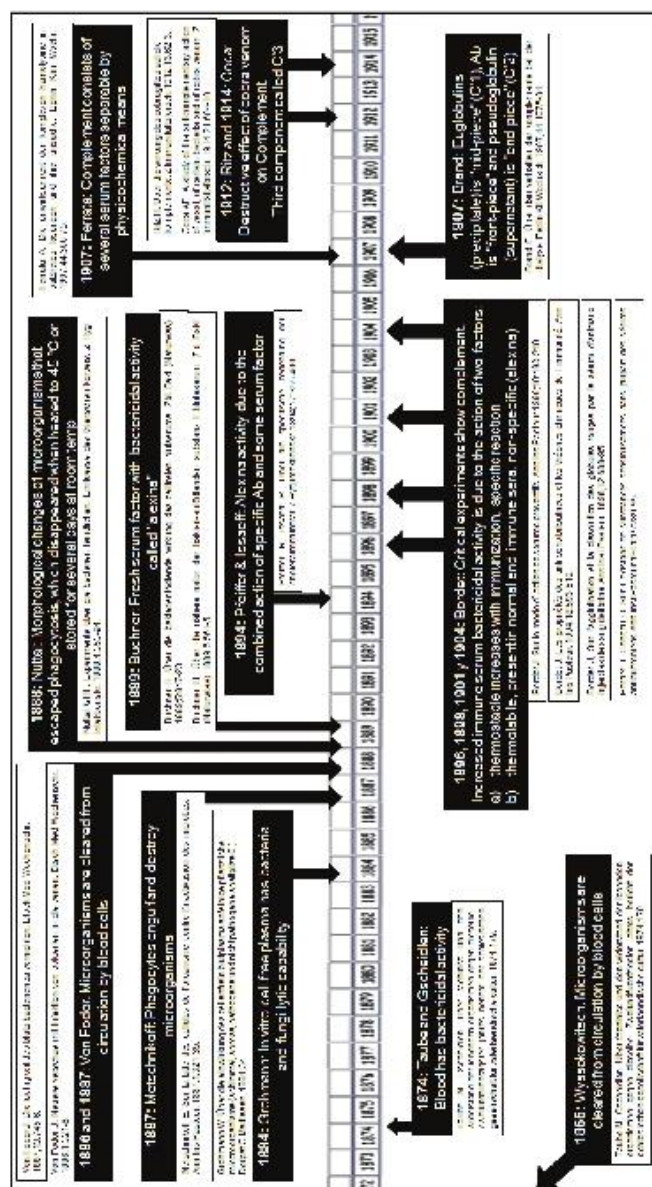


Figure 1. Historical review of the Complement System (from 1850 to 1930) [3].

#### 4 Urticaria and Angioedema

mixed with live bacteria. data showed that vibrios were eliminated only by fresh immune serum, but not by heat-inactivated immune serum. Protection against cholera present during injections of heat-inactivated immune serum was due to the antibody. Therefore, bacterial lysis was due to the association of the antibody plus complement. Bacteriolytic ability of serum from animals immunized with a particular microorganism was higher than that of animals immunized against this microorganism.

The official paternity of the Complement System is attributed to Jules Bordet, who performed the critical experiments that identified the "complement system" in 1894 [14, 15]. Bordet [16, 17] showed that increased immune serum bactericidal activity was due to the action of two factors [3]:

- (a) Thermostable factor increased by immunization, specifically reacting with the microorganism used to immunize.
- (b) Thermolabile factor present in normal and immune sera, nonspecific (at least in the way the thermostable factor was). Bordet quickly identified such a factor with the bactericidal activity or alexina described by Buchner [11, 12]. He was also able to lyse erythrocytes sensitized with specific antibodies against erythrocyte antigens.

Ferrata [18] showed that the complement consisted of several serum factors that could be separated by physicochemical means, but it was Brand [19] the following year who best characterized both fractions [3]:

- (a) He called the activity in the precipitate (euglobulins) "mid-piece" because he found that it acted after the antibody (front-piece) would bind to the cell (RBC).
- (a) He called the activity in the supernatant (pseudo-globulins) "end-piece" because it acted only after the "mid-piece" had acted.
- (b) Interaction of erythrocytes with the antibody, mid-piece, and end-piece, in that order, produced hemolysis.

Brand's works established a number of assumptions:

- (a) The action of the complement is sequential.
- (b) An intermediate product as a function of hemolysis was generated.

Both the mid-piece and the end-piece are temperature sensitive.

#### 2.1. Historical development of the classical complement pathway

Ritz [20] and Coca [21] were the first to demonstrate the existence of a third component other than the mid- and end-piece following observation of the destructive effect of cobra venom on the complement [3] (Figure 2). Coca treated fresh serum with yeast, concluding that the third component was capable of combining with yeast and he called it C'3. Gordon et al. [22] showed a fourth component, which he called C'4 when observing that the ammonium destroyed a thermostable



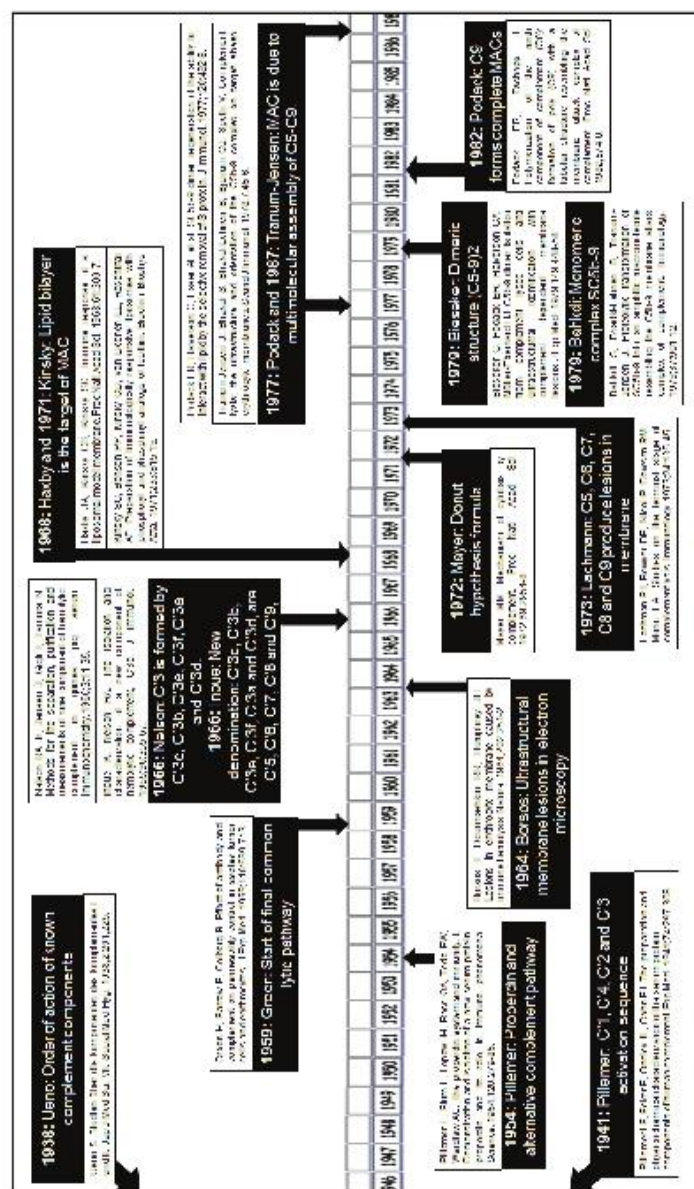


Figure 2. Historical review of the discovery of the Complement System (from 1930 to 1985) [3].

factor from serum other than C3 (the mid-piece was called C1 and the end-piece was renamed C2). It should be noted at this point that C1 and C2 do not correspond to the current fractions C1 and C2, since both constitute the full complement including C3 and C4. Ueno [23] established the order of performance of the components known up to that time. Pillemer [24] managed to separate the four serum fractions into different components and set the activation sequence C1, C4, C2, and C3. It was not until the early 1960s, once chromatographic methods were developed, that the various components could be purified. Nelson [25, 26] showed that in reality the third component C3 was formed by at least six factors (C3c, C3b, C3e, C3f, C3a, and C3d). Having established that these were proteins not related to C3 acting at a later stage, he called them C5, C6, C7, C8, and C9, respectively. As of 1968, World Health Organization (WHO) annulled the symbol "" leaving it currently C1, C2, and so on.

## 2.2. Historical development of the alternative complement pathway

The heavy reliance of the study of the classical complement pathway using erythrocytes sensitized with antibodies for activation did not even consider the possibility of activation by other substances [3]. However, since the early twentieth century, there were data suggesting that it was possible to lyse erythrocytes with cobra venom without antibodies and with the participation of various components other than those of the classical pathway. Pillemer [27] was the father of the discovery of the alternative pathway upon describing a protein or a new component called "properdin," which when absent diminished the bactericidal potency of serum against certain bacteria.

## 2.3. Historical development of the final common lytic complement pathway

Green et al. [28] suggested that the cytolysis mediated by complement involved the production of pores in the cell membrane on the grounds that large molecules (dextran and albumin) prevented cell lysis when present in high concentration in the reaction medium; on the contrary, but small molecules did not [3] (**Figure 2**). Cell rupture was thought to be due to a colloid-osmotic swelling process that finally finished by lysing the cell. Borsos et al. [29], with the use of electron microscopy, visualized ultrastructural lesions etched into cell membranes, showing that the lesions were associated with the cytolytic complement activity. Lachman [30] showed that the five terminal components C5, C6, C7, C8, and C9 were necessary and sufficient to cause such lesions. Haxby [31] and Kinsky [32] were the first to demonstrate that the lipid bilayer was the target of the "membrane attack complex" (MAC), noting that C5-C9 directly damaged the integrity of the bilayer without any enzymatic activity. Mayer [33] formulated the "donut hypothesis" where cell damage is achieved through the formation of a structure described as a donut, forming stable transmembrane pores. Lysis would be explained by the osmotic difference between the exterior and the interior cell through the transmembrane channel. Bhadki [34] and Podack [35] observed that the MAC was due to C5-C9 multimolecular assembly. Bieseker [36] initially postulated a dimeric structure (C5-9)<sub>2</sub>, but Bhadki [37] suggested a monomeric complex with the same structure as the complex SC5b-9 ("S" was one of the proteins that control the MAC). The C9 alone forms complexes structurally similar to the full MAC [38].

### 3. Historical review (from C1 inhibitor to bradykinin)

Hereditary angioedema (HAE) due to C1-inhibitor (C1-INH) deficiency (C1-INH-HAE), also known as "non-allergic angioneurotic edema," "AE without urticaria," or "Osler's hereditary edema" is a potentially fatal clinical entity, which in recent years has become an example to be followed because of the great progress made from the union of researchers, physicians, and patient associations worldwide (Figure 3).

It was first described in 1843 by Robert Graves in his clinical lectures. In 1882, Heinrich Quincke documented some cases of acute, circumscribed edema, involving two generations of the same family and coined the term angioneurotic edema [39]. Subsequently, Sir William Osler in 1888 first described in detail an inherited form of angioedema (AE) [40], from which in 1917 the hereditary type was identified [41]. The disease was defined biochemically in 1963 by Donaldson and Evans [42], as an absence of serum inhibitor of the first component of the complement. Dating from 1972 is the first case of acquired angioedema due to C1 inhibitor deficiency (C1-INH-AAE) in lymphosarcoma [43].

The main symptom of C1-INH-HAE is the attack of AE, the laryngeal location being the most serious. Landerman [44] reviewed all the medical literature published between 1888 and 1962 and found 28 publications of more than one case of death from fatal laryngeal attacks in more than one family with C1-INH-HAE. The total number of deaths due to C1-INH-HAE was 92.

In 1960, Spaulding demonstrated the efficacy of methyl testosterone in the treatment of C1-INH-HAE in a family [45]. In 1976, a double-blind placebo-controlled trial demonstrated the efficacy of danazol for the treatment of C1-INH-HAE [46]. It was then when stanozolol, another attenuated androgen, started to be used [47].

In 1968, the first case of C1-INH-HAE successfully treated with epsilon-aminocaproic acid (EACA) was published [48], although it was not until 1972 when the efficacy of anti-fibrinolytic agents (AFs), EACA, and tranexamic acid was demonstrated in double-blind clinical trials [49, 50]. AFs are reserved for those patients who cannot tolerate attenuated androgens or present contraindications for their administration.

An article published in 1973 described for the first time the administration of concentrated C1-INH (pdC1INH), partially purified from a mixture of human plasma, in two patients [51]. Previously, replacement therapy in patients with C1-INH-HAE in the attack phase had been attempted with fresh-frozen plasma [52], which was abandoned later because of the risk of viral transmission, although it was still used in case of pdC1INH being unavailable [53].

In the USA, two double-blind placebo-controlled clinical trials had been conducted with pdC1INH, which had proven its efficacy and safety [54]; however, the Food and Drug Administration (FDA) had not yet approved its use in the 2000s. At that time, Berinert-P® (Behring, Marburg, Germany) was commercialized in Germany and a few European countries [55] and was available in Spain, where it was imported through the Foreign Medicines service [56].



# 8 Urticaria and Angioedema

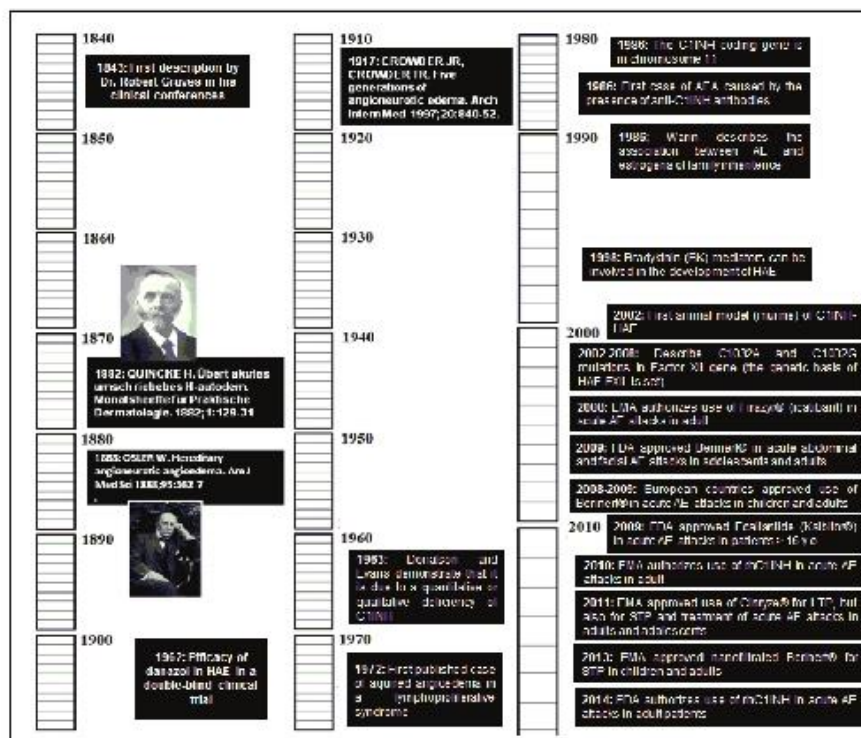


Figure 3. Historical review of angioedema due to C1-inhibitor deficiency.

In 1986, the *C1NH* gene was identified (Gene Bank X54486; Swiss-Prot P05155), which encodes the C1INH protein, also called *SERPINC1*, located on chromosome 11 subregion q11-q13.1 [57–59].

Although the possible relationship between AE and estrogens in women was described as early as 1986 [60], it was not until the first decade of the twenty-first century when several series of patients with HAE were described with normal levels of the fractions of the complement system [61, 62]. It was originally called HAE type III [62]. Finally, a mutation was found in *F12* gene in some of the families [63–65].

Initially, C2-kinin, a vasoactive peptide generated by cleavage of the C2b fragment was thought to be involved in angioedema formation in C1-INH-HAE [66].

In 1998, there was growing support for another hypothesis in the generation of AE. It argued that BK was the most important mediator in the development of AE [67] and had been proven through clinical, *in vitro* studies and experiments in an experimental model of C1INH-deficient transgenic mice [68]. In 2002, a transgenic mouse with C1 inhibitor deficiency was developed by Professor Davis [69].

In the last decade, several drugs have been approved and marketed in Europe, in the United States, and in other countries, contributing to improved management of C1-INH-HAE and patient's quality of life.

First, icatibant acetate (Firazyr<sup>®</sup>, Shire HGT, Zug, Switzerland) [70, 71], a bradykinin B2 receptor blocker, was approved by the European Medicines Agency (EMA) in 2008 for the treatment of acute AE attacks in adult patients with C1-INH-HAE [72] and was marketed in Spain in March 2009.

In 2008, a new C1-esterase inhibitor formulation, Cinryze<sup>®</sup>, was approved by FDA for the long-term prophylaxis of C1-INH-HAE [73]. This drug incorporated a nanofiltration step as an extra safety procedure to reduce the transmission of enveloped and nonenveloped viruses and possible prions [74, 75] and had been shown to be effective in reducing the number of AE attacks per month [76, 77]. In 2011, the European Medicines Agency (EMA) approved the marketing of Cinryze<sup>®</sup> for long-term prophylaxis, but also for short-term prophylaxis and treatment of acute AE attacks in adults and adolescents with C1-INH-HAE [78].

Beriner<sup>®</sup>, which had been marketed in Germany in 1985, was approved in 2008–2009 in different European countries through a mutual recognition agreement for the treatment of acute AE attacks in children and adults with C1-INH-HAE. Later, it also incorporated the nanofiltration step and it was approved by the EMA for short-term prophylaxis in children and adults in 2013 [79]. In 2009, FDA approved Beriner<sup>®</sup> for the treatment of acute abdominal and facial AE attacks in adolescents and adults with C1-INH-HAE [80].

In December 2009, Ecallantide (DX-88, Kalbitor<sup>®</sup>, Dyax Corp, currently part of Shire HGT), a kallikrein inhibitor, was approved by the FDA for the treatment of acute AE attacks in patients >16 years with C1-INH-HAE [81]. It was later approved for adolescents (2014).

A recombinant C1 inhibitor (rhC1INH) (Rucones<sup>®</sup>, Pharming Technologies BV<sup>®</sup>, Leiden, The Netherlands) produced in transgenic rabbits [82] was approved by EMA in 2010 for the treatment of acute AE attacks in adult patients with C1-INH-HAE [83]. It was in 2014 when the FDA approved it for the same indication by FDA [84].

Some European centers have developed training programs for self-administration of intravenous and subcutaneous specific drugs for the treatment of C1-INH-HAE [85–90].

The development of new drugs or new uses for old drugs changed the therapeutic approach in C1-INH-HAE in the last decade. However, the development of new drugs will even alter more therapeutic landscape for C1-INH-HAE in the next years.

#### 4. Historical review (from C1 inhibitor to coagulation factor XII)

In hereditary angioedema (HAE) with mutation in *F12* gene (FXII-HAE), symptoms are similar to C1-INH-HAE, there are no abnormalities in the *C1NH* gene and antigenic and functional C1INH, C1q and C4 are usually within the normal range [91]. The final common mediator is thought to be bradykinin (BK). The history of the description of nC1-INH-HAE can be seen in **Figure 4**.

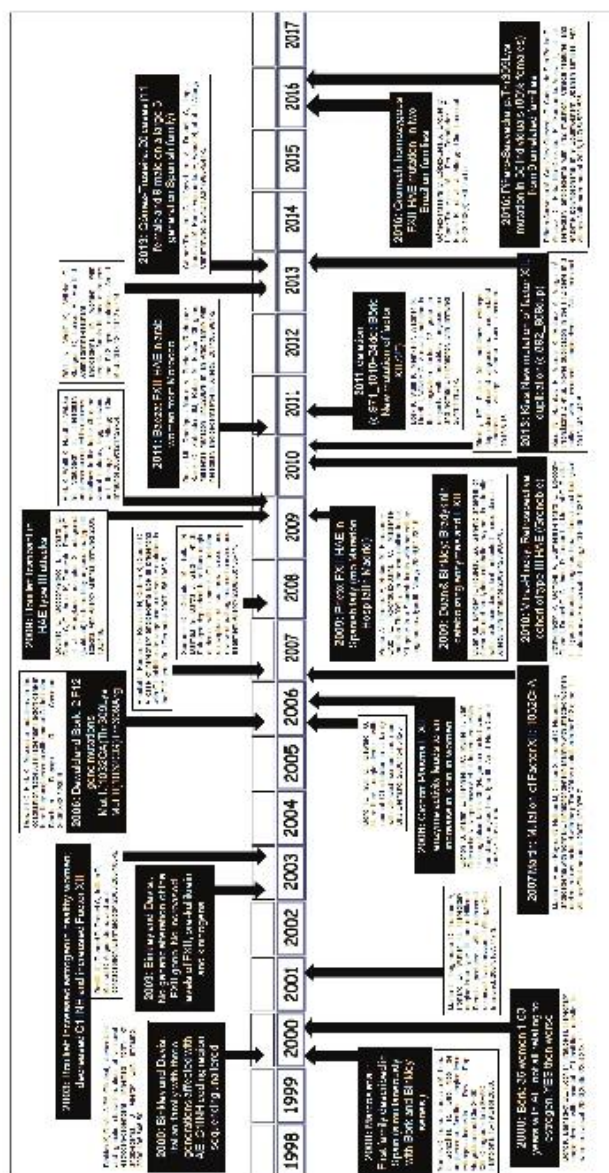


Figure 4. Historical review of angioedema type III.



In 2000, Binkley et al. [92] analyzed the family tree of eight women from three different generations noting that AE episodes were triggered by estrogen treatment (OCPs, hormone replacement therapy in menopause) or by pregnancies, the onset being at 14–21 days after conception, and at 7–14 days after the initiation of hormone replacement therapy. Börk et al. [93] described simultaneously a series of 36 women with angioedema with functionality conserved in the different fractions of the complement system (including C1 inhibitor), and who worsened in relation to situations of increased estrogens. Bork et al. [93] proposed to call this new AE type as HAE type III. Simultaneously, Marcos et al. [94] described in the XXII National SEAIIC Congress the first family case in Spain, data that would be extended over the years [95]. One year later, Martin et al. [96] contributed data regarding the transmission of “HAE type III” in France.

Boulliet et al. [97] reported that increased levels of estrogen in healthy women have produced a reduction of CIINH, which entailed an increase in amidolytic FXII activity. Dewald et al. analyzed 20 unrelated women with HAE without CIINH deficiency, finding two mutations in the *F12* gene in the second position of the ACG codon, corresponding to the residual amino acid 309; mutation I (five patients) 1032C>A; Thr309Lys; and mutation II (1 patient) 1032C>G; Thr309Arg (Figure 4). This mutation was not found in 145 healthy controls. Later, these authors extended the study to five families with 20 symptomatic patients and 10 asymptomatic family members (eight men and two women), which showed the presence of one of the two mutations [98]. Cichon et al. [99] studied a family proving that the increased amidolytic enzymatic activity of FXII in women produced an increase in the production of kinins. A year later, Martin et al. [100] studied four generations of one family with eight members who were carriers of the *F12* gene 1032C>A mutation (four symptomatic and four asymptomatic), noting that in women symptoms were triggered or exacerbated by estrogens, whereas in men the symptoms were milder.

Börk et al. [101] described 35 symptomatic women from 13 different families with FXII-HAE (with proven mutations p.Thr309Lys/p.Thr309Arg). Triggers were taking OCPs (17 women) and pregnancy (3 women). A symptomatic exacerbation occurred after taking OCPs (8 women), pregnancy (7 women), hormone replacement therapy with estrogen (3 women), taking ACE inhibitors (2 women) and taking type 1 ACE receptor blocker (1 woman). pdCIINH was effective as the treatment of acute AE attacks (6 women) and progestogens (8 women), danazol (2 women), and tranexamic acid (1 woman) were used as prophylactic treatment.

Börk et al. proposed to use FXII-HAE to name those cases of nC1-INH-HAE with a mutation in *F12* gene and unknown-HAE (U-HAE) to those without a known mutation [101].

The series with the largest number of hereditary (related to estrogen) (HAE type III) corresponds to Börk et al., who described 69 patients from 23 unrelated families with HAE-FXII, and 196 patients with U-HAE [102].

An increase in FXII amidolytic activity was initially described as the cause of activation of contact system and the final release of bradykinin with the consequent angioedema in FXII-HAE [99], although other authors could not confirm this. Recently, another study has shown

that the different mutations in exon 9 of *F12* gene found in FXII-HAE produce an increase in FXII activability by plasmin [103].

In Spain, several studies have been published focusing on FXIII-HAE: Serrano et al. [104] (six cases; two of them women from the same family) and Prieto et al. [105] (four generations of the same family with mutation 1032C>A; Thr309Lys; three symptomatic women, one male asymptomatic carrier).

Baeza et al. [106] described a nonatopic 27-year-old Arab woman from Morocco with a clinical diagnosis of hereditary angioedema type III and the p.Thr328Lys mutation. Icatibant acetate was prescribed for compassionate use.

Gómez-Traseira et al. [107] describes 20 cases (11 females and 9 males on a large 3-generation Spanish family). The p.Thr309Lys mutation was detected in five female patients who had a phenotypic variant in which AE was exclusively precipitated by high estrogen levels and in six asymptomatic relatives.

Piñero-Saavedra et al. [108] described p.Thr309Lys mutation in 35 individuals (80% females) from 9 unrelated families. In this prospective observational cohort study, 16 females (44% estrogen dependent, 56% estrogen sensitive) were clearly symptomatic. Also, two polymorphisms (XPNPEP2 c-2399A and the ACE insertion/deletion) were detected in 17% of patients.

The University Hospital in Grenoble is a reference center for the study of FXII-HAE in France. As a result of this, Vitrat-Hincky et al. [109] published a retrospective analysis (for the years 2000–2009) with 26 patients, which included four symptomatic men).

Duan et al. [110] not only confirmed the *F12* gene mutation (gene-codifying coagulation factor XII) in women of the same family but also provide certain polymorphisms in the genes encoding aminopeptidase P (APP) and angiotensin-converting enzyme (ACE). It highlights the role of the BK-catabolizing enzymes in the pathogenesis of angioedema.

Börk et al. [111] described a new mutation in the *F12* gene (deletion of 72 base pairs c.971\_1018+24del72\*). More recently, Kiss et al. [112] described a new mutation consisting in the duplication of 18 base pairs (c.892\_909dup) causing the repeated presence of 6 aa (p.298-303) in the same region of FXII to those described above.

Grumach et al. [113] report two Brazilian FXII-HAE families segregating the mutation c.983 C>A (p.Thr328Lys). In each family, one patient with a homozygous mutation was found. The homozygous FXII-HAE mutation status leads to a severe phenotype in females and males, and to an increased risk of manifest symptoms in the latter.

In terms of treatment, there is no approved drug for the treatment of nC1-INH-HAE, either FXII-HAE or U-HAE. The pdhC1INH has been used in the acute attack of AE in some cases of FXII-HAE [102, 114, 115]. More recently, icatibant acetate was effective but also used off-label as this indication is not reflected in the product's prescribing information [115].

### Author details

Jesús Jurado-Palomo<sup>1,2\*</sup>, Irina Diana Bobolea<sup>3,4</sup>, Alexandru Daniel Vlaga<sup>5</sup> and Teresa Caballero<sup>2,6,7</sup>

\*Address all correspondence to: h72jupaj@yahoo.es

1 Department of Allergology, Nuestra Señora del Prado University General Hospital, Talavera de la Reina, Spain

2 Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema (SGBA), Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SEAIC), Madrid, Spain

3 Department of Allergology, Hospital Doce de Octubre Institute for Health Research (i+12), Madrid, Spain

4 Highly-specialized Severe Asthma Unit, Hospital Doce de Octubre Institute for Health Research (i+12), Madrid, Spain

5 Department of Immunology, Central Laboratory of Madrid Community—BRSalud, San Sebastián de los Reyes, Madrid, Spain

6 Department of Allergology, Hospital La Paz Institute for Health Research (IdiPAZ), Madrid, Spain

7 Biomedical Research Network on Rare Diseases, CIBERER (U754), Madrid, Spain

### References

- [1] Koch R. Untersuchungen über Bakterien: V. Die ätiologie der Milzbrand-Krankheit, begründet auf die entwicklungsgeschichte des *Bacillus anthracis*. [Investigations into bacteria: V. The etiology of anthrax, based on the ontogenesis of *Bacillus anthracis*]. Cohns Beiträge zur Biologie der Pflanzen. 1876;2:277–310.
- [2] Bankston J. Joseph Lister and the Story of Antiseptics (Uncharted, Unexplored, and Unexplained). Bear: Mitchell Lane Publishers. 2004. ISBN: 1-58415-262-1.
- [3] Vivanco Martínez F. Hundred years of complement (Cien años de complemento). Immunology (Inmunología). 1990;9:99–107.
- [4] Taube M, Gscheidlen. Über faenlniss und den widerstand der lebenden organismen gegen dieselbe. Zweiundfuenzigster jahres bericht der schlesischen geselischaft für vaterlaendische cultur. 1874:179-95.
- [5] Wyssokowitsch W. Über die schicksale der in's blut injicierten mikro-organismen in Körper der warmblüter. Z Hyg Infektionskr. 1866;1:3–9.



- [6] Von Fodor J. Neuere verschue mit infektion von bokterien in die venen. Dtsch Med Wochenschr. 1886;1:321-6.
- [7] Von Fodor J. Die faehigkeit des bluts bacterien zu vernichten. Dtsch Med Wochenschr. 1887;13:745-6.
- [8] Metschnikoff E. Sur la lutte des cellules de l'organisme contre l'inactivation des microbes. Ann Ins Pasteur. 1887;1:321-35.
- [9] Grohmann W. Über die einwirkung des zellenfreien blutplasma anfeinige pflanzliche microorganisme (schimmel, spross, pathogene und nicht pathogene spaltpilze 0.) Dorpat C Maltiesen, 1884;34-45.
- [10] Nuttal GHF. Experimente über die bacterien feindlichen. Einfluesse des thierischen körpers. Z Hyg Infektionskr. 1888;4:353-94.
- [11] Buchner H. Über die bakterientödtende wirkung des zellfreien blutserums. Zbl Bakt (Naturwiss). 1889;5:817-23.
- [12] Buchner H. Über die nähere natur der bakteri-entödtenden substanz I bluteserum. Zbl Bakt (Naturwiss). 1889;6:561-5.
- [13] Pfeiffer R, Issaeff R. Über die specifische bedeutung der choleraimmunotät. Z Hyg Infektionskr. 1894;17:355-400.
- [14] Bordet J. Sur le mode d'action de sérums préventifs. Ann Ins Pasteur. 1896;10:193-219.
- [15] Bordet J, Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injecties de sang defibriné. Ann Inst Pasteur. 1898;12:688-95.
- [16] Bordet J, Gengou O. Sur l'existence de substances sensibilisatrices dans plupart des sérums antimicrobiens. Ann Inst Pasteur. 1901;15:289-95.
- [17] Bordet J. Les propriétés des anti sensibilisatrices et les théories chimiques de l'immunité. Ann Ins Pasteur. 1904;18:593-510.
- [18] Ferrata A. Die unwirksamkeit der komplexen hämolysine in salzfreies lösungen und ihre unsache. Berlin Klin Wschr. 1907;44:366-75.
- [19] Brand E. Über dan verhalten der komplemente bei der dialyse. Berlin Kli Wochsch. 1907;44:1075-84.
- [20] Ritz H. Über die wirkung des cobragiftes auf die komplemente. Z Immunitätsforsch. 1912;13:62-3.
- [21] Coca AF. A study of the anticomplementary action of yeast, of certain bacteria and of cobra venom. Z Immunitätsforsch. 1914;21:604-10.
- [22] Gordon J, Whitehead KR, Wormall A. The action of ammonia on complement. The fourth component. J Biochem. 1926;20:1028-35.
- [23] Ueno S. Studien über die komponenten des komplementes I und II. Jap J Med Sci. VII. Social Med Hyg. 1938;2:201-225.

- [24] Pillemer LE, Ecker E, Oncley JL, Cohn EJ. The preparation and physicochemical characterization of the serum protein components of human complement. *Exp Med*. 1941;74:297–308.
- [25] Nelson RA Jr, Jensen J, Gigli I, Tamura N. Methods for the separation, purification and measurements of nine component of hemolytic complement in guinea pig serum. *Immunochemistry*. 1966;3:11–35.
- [26] Inoue K, Nelson RA. The isolation and characterization of a new component of hemolytic complement, C3e. *J Immunol*. 1965;96:355–67.
- [27] Pillemer L, Blum L, Lepow IH, Ross OA, Todd EW, Wardlaw AC. The properdin system and immunity. I. Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin and its role in immune phenomena. *Science*. 1954;120:279–85.
- [28] Green H, Barrow P, Golberg B. Effect of antibody and complement on permeability control in ascites tumor cells and erythrocytes. *J Exp Med*. 1959;110:699–713.
- [29] Borsos T, Dourmashkin RR, Humphrey JH. Lesions in erythrocyte membrane caused by immune hemolysis. *Nature*. 1964;202:251–2.
- [30] Lachman PJ, Bowyer DE, Nicol P, Dawson RM, Munn EA. Studies on the terminal stage of complement lysis. *Immunology*. 1973;24:135–45.
- [31] Haxby JA, Kinsky CB, Kinsky SC. Immune response of a liposomal model membrane. *Proc Natl Acad Sci*. 1968;61:300–7.
- [32] Kinsky SC, Borsen PP, Kinsky CD, Van Deenen LL, Rosenthal AF. Preparation of immunologically responsive liposomes with phosphoryl and phosphinyl analogs of lecithin. *Biochim Biophys Acta*. 1971;233:815–19.
- [33] Mayer MM. Mechanism of cytolysis by complement. *Proc Natl Acad Sci*. 1972;69:2954–8.
- [34] Trandum-Jensen J, Bhadki S, Bhadki-Lehnen B, Bjerrum OJ, Speth V. Complement lysis; the ultrastructure and orientation of the C5b-9 complex on target sheep erythrocyte membranes. *Scand J Immunol*. 1978;7:45–6.
- [35] Podack ER, Halverson C, Esser AF et al. SC5b-9 dimer: regeneration of the ability to interact with lipid by the selective removal of S-protein. *J Immunol*. 1977;120:492–8.
- [36] Bieseker G, Podack ER, Halverson CA, Müller-Eberhard HJ. C5b-9 dimer: isolation from complement lysed cells and ultrastructural identification with complement dependent membrane lesions. *J Exp Med*. 1979;149:448–58.
- [37] Bhadki S, Bhadki-Lehnen B, Trandum-Jensen J. Proteolytic transformation of SC5b-9 into an amphiphilic macromolecule resembling the C5b-9 membrane attack complex of complement. *Immunology*. 1979;37:901–12.
- [38] Podack ER, Tschopp J. Polymerization of the ninth component of complement (C9): formation of poly (C9) with a tubular structure resembling the membrane attack complex of complement. *Proc Natl Acad Sci*. 1982;79:574–8.

- [39] Quincke H. Über akutes umschriebenes Hautodem. Monatshefte für Praktische Dermatologie, 1882;1:129-31.
- [40] Osler W. Hereditary angioneurotic angioedema. Am J Med Sci. 1888;95:362-7.
- [41] Crowder JR, Crowder TR. Five generations of angioneurotic edema. Arch Intern Med 1917; 20: 840-852.
- [42] Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. Am J Med. 1963;31:37-44.
- [43] Caldwell JR, Ruddy S, Schur PH, Austen KF. Acquired C1 inhibitor deficiency in lymphosarcoma. Clin Immunol Immunopathol. 1972; 1:39.
- [44] Landerman NS. Hereditary angioneurotic edema, I: case reports and review of the literature. J Allergy. 1962;33:316-29.
- [45] Spaulding WB. Methyltestosterone therapy for hereditary episodic edema (hereditary angioneurotic edema). Ann Intern Med. 1960;53:739-45.
- [46] Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. New Engl J Med. 1976;295:1444-8.
- [47] Agostoni A, Cicardi M, Martignoni GC, Bergamaschini L, Marasini B. Danazol and stanozolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol. 1980;65:75-9.
- [48] Lundh B, Laurell AB, Wetterqvist H, White T, Granerus G. A case of hereditary angioneurotic oedema, successfully treated with ε-aminocaproic acid. Studies on C'1 esterase inhibitor, C'1 activation, plasminogen level and histamine metabolism. Clin Exp Immunol. 1968;3:733-45.
- [49] Frank MM, Sargent JS, Kane MA, Alling DW. Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema: a double-blind study. N Engl J Med. 1972;286:808-12.
- [50] Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. N Engl J Med. 1972;287:452-4.
- [51] Brackertz D, Kueppers F. Possible therapy in hereditary angioneurotic edema (HAE). Klin Wschr 1973;51:620-2.
- [52] Pickering RJ, Good RA, Kelly JR, Gewurz H. Replacement therapy in hereditary angioedema. Successful treatment of two patients with fresh frozen plasma. Lancet. 1969;1:326-30.
- [53] Hill BJ, Thomas SH, McCabe C. Fresh frozen plasma for acute exacerbations of hereditary angioedema. Am J Emerg Med. 2004;22:633.
- [54] Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. N Engl J Med. 1996;20:1630-4.



- [55] De Serres J, Gröner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurised C1 inhibitor concentrate (Berinert® P) in hereditary angioedema: a review. *Transfus Apher Sci.* 2003; 29:247–54.
- [56] Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products of 19 December 1999. *Official Journal L* 018, 22/01/2000 P. 0001-0005.
- [57] Bock SC, Skriver K, Nielsen E, Thøgersen HC, Wiman B, Donaldson VH, et al. Human C1 inhibitor: primary structure, cDNA cloning, and chromosomal localization. *Biochemistry.* 1986;25:4292–301.
- [58] Davis AE III, Whitehead AS, Harrison RA, Dauphinais A, Bruns GA, Cicardi M, et al. Human inhibitor of the first component of complement, C1: characterization of cDNA clones and localization of the gene to chromosome 11. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83:3161–5.
- [59] Tosi M, Duponchel C, Bourgarel P, Colomb M, Meo T. Molecular cloning of human C1 inhibitor: sequence homologies with alpha 1-antitrypsin and other members of the serpins superfamily. *Gene.* 1986;42:265–72.
- [60] Warin RP, Cunliffe WJ, Greaves MW, Wallington TB. Recurrent angioedema: familial and oestrogen-induced. *Br J Dermatol.* 1986;115:731–4.
- [61] Binkley K, Davis A 3<sup>rd</sup>. Clinical, biochemical and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106:546–50.
- [62] Börk K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000;356:213–7.
- [63] Dewald G, Börk K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman Factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;343:1286–9.
- [64] Cichon S, Martin L, Hennies HC, Muller F, Van Driessche K, Karpushova A, et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet.* 2006;79:1098–104.
- [65] Martin L, Raisio-Peyron N, Nothen M, Cichon S, Drouet C. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor gene in a family with affected women and men is associated with the p.Thr328Lys mutation in the F12 gene. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:975–7.
- [66] Strang CJ, Cholin S, Spragg J, Davis AE 3<sup>rd</sup>, Schneeberger EE, Donaldson VH, et al. Angioedema induced by a peptide derived from complement component C2. *J Exp Med.* 1988;168:1685–98.
- [67] Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angioedema. *Lancet.* 1998;351:1693–7.

- [68] Davis AE. The pathogenesis of hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci.* 2003; 29:195–203.
- [69] Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis AE 3<sup>rd</sup>. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest.* 2002;109:1057–63.
- [70] Bas M, Bier H, Greve J, Kojda G, Hoffmann TK. Novel pharmacotherapy of acute hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist Icatibant. *Allergy.* 2006; 61:1490–2.
- [71] Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 1497–503.
- [72] European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) for Firazyf [updated 01.12.11; accessed 11.01.17]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/>
- [73] FDA Cinryze® Approval Letter. Accessed 11.01.07. Available from: <http://www.fda.gov/>
- [74] Bumouf T, Radosevich M. Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products. *Haemophilia.* 2003;9:24–37.
- [75] World Health Organization. Annex 4 Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. WHO Technical Report. 2004;924 Series No.
- [76] Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363:513–22.
- [77] Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Am J Med.* 2012;125:938.e1–7.31.
- [78] European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) for Cinryze [updated 23.11.16; accessed 11.01.17]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/>
- [79] European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) for Berinert [accessed 11.01.17]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/>
- [80] FDA Berinert® Approval Letter. Accessed 11.01.07. Available from: <http://www.fda.gov/>
- [81] FDA Kalbitor® Approval Letter. Accessed 11.01.07. Available from: <http://www.fda.gov/>
- [82] Choi G, Soeters M, Farkas H, Varga L, Obtulowitz K, Bilo B, et al. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. *Transfusion.* 2007;47:1028–32.
- [83] European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) for Ruconest [updated 24.05.16; accessed 11.01.17]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/>
- [84] FDA Ruconest® Approval Letter. Accessed 11.01.07. Available from: <http://www.fda.gov/>

- [85] Agostoni A, Ayg6ren-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase Inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:S51-131.
- [86] Levi M, Choi G, Picavet C, Hack E. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:904-8.
- [87] Longhurst H, Buckland M, O'Grady C. Home therapy for hereditary angioedema: the Barts experience. C1-Esterase Inhibitor Deficiency Workshop. Budapest. 16-18 May 2003. Abstracts Book. 39-40.
- [88] Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol.* 2009; 19:147-51.
- [89] Cicardi M, Craig TJ, Martinez-Saguer I, Hébert J, Longhurst HJ. Review of recent guidelines and consensus statements on hereditary angioedema therapy with focus on self-administration. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(Suppl 1):3-9.
- [90] Caballero T, Sala-Cunill A, Cancian M, Craig TJ, Neri S, Keith PK et al. Current status of implementation of self-administration training in various regions of Europe, Canada and the USA in the management of hereditary angioedema. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(Suppl 1):10-6.
- [91] Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013;33:457-70.
- [92] Binkley K, Davis A 3<sup>rd</sup>. Clinical, biochemical and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:546-50.
- [93] B6rk K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000;356:213-7.
- [94] Marcos C, López Trascasa M, Luna I, González R. Another type of angioedema relative: angioedema induced oestrogen. (Otro tipo de angioedema familiar: angioedema estr6geno-inducido). *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 2000. XXII Congress of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SEAIC). Pamplona, 16-19 Sept 2000.
- [95] Marcos C, López-Lera A, Varela S, Liñares T, Álvarez-Eire MG, López-Trascasa M. Clinical, biochemical and genetic characterization of type III hereditary angioedema in 13 Northwest Spanish families. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109:195-200.
- [96] Martin L, Degenene D, Toutain A, Ponard D, Watier H. Hereditary angioedema type III: an additional French pedigree with autosomal dominant transmission. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:747-8.



- [97] Boulliet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C. Angioedema and oral contraception. *Dermatology*. 2003;206:106–9.
- [98] Dewald G, Börk K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman Factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;343:1286–9.
- [99] Cichon S, Martin L, Hennies HC, Muller F, Van Driessche K, Karpushova A, et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet*. 2006;79:1098–104.
- [100] Martin L, Raisio-Peyron N, Nothen M, Cichon S, Drouet C. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor gene in a family with affected women and men is associated with the p.Thr328Lys mutation in the F12 gene. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:975–7.
- [101] Börk K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:129–34.
- [102] Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy*. 2015;70:1004–12.
- [103] de Maat S, Björkqvist J, Suffritti C, Wiesenekker CP, Nagtegaal W, Koekman A, et al. Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1414–23.
- [104] Serrano C, Guilarte M, Tella R, Dalmau G, Bartra J, Gaig P, et al. Estrogen-dependent hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor: description of six new cases and review of pathogenic mechanisms and treatment. *Allergy*. 2008;63:735–41.
- [105] Prieto A, Tornero P, Rubio M, Fernandez-Cruz E, Rodriguez-Sainz C. Missense mutation Thr309Lys in the coagulation factor XII gene in a Spanish family with hereditary angioedema type III. *Allergy*. 2009;64:284–6.
- [106] Baeza ML, Rodríguez-Marco A, Prieto A, Rodríguez-Sainz C, Zubeldia JM, Rubio M. Factor XII gene missense mutation Thr328Lys in an Arab family with hereditary angioedema type III. *Allergy*. 2011;66:981–2.
- [107] Gómez-Traseira C, López-Lera A, Drouet C, López-Trascasa M, Pérez-Fernández E, Favier B, et al. Hereditary angioedema caused by the p.Thr309Lys mutation in the F12 gene: a multifactorial disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:986–9.e1–5.
- [108] Piñero-Saavedra M, González-Quevedo T, Saenz de San Pedro B, Alcaraz C, Bobadilla-González P, Fernández-Vieira L, et al. Hereditary angioedema with F12 mutation: Clinical features and enzyme polymorphisms in 9 Southwestern Spanish families. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117:520–526.
- [109] Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C, Boccon-Gibod I, Drouet C, Cesbron JY, et al. Type III hereditary angio-oedema: clinical and biological features in a French cohort. *Allergy* 2010;65:1331–6.

- [110] Duan QL, Binkley K, Rouleau GA. Genetic analysis of factor XII and bradykinin catabolic enzymes in a family with estrogen-dependent inherited angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:906–10.
- [111] Börk K, Wulff K, Meinke P, Wagner N, Hardt J, Witzke G. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1I inhibitor. *Clin Immunol*. 2011;141:31–5.
- [112] Kiss N, Barabás E, Vámai K, Halász A, Varga LÁ, Prohászka Z et al. Novel duplication in the F12 gene in a patient with recurrent angioedema. *Clin Immunol*. 2013;149:142–5.
- [113] Grumach AS, Stieber C, Veronez CL, Cagini N, Constantino-Silva RN, Cordeiro E, et al. Homozygosity for a factor XII mutation in one female and one male patient with hereditary angio-oedema. *Allergy*. 2016;71:119–23.
- [114] Börk K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:15.
- [115] Bouillet L, Boccon-Gibod I, Ponard D, Drouet C, Cesbron JY, Dumestre-Perard C, et al. Bradykinin receptor 2 antagonist (Icatibant) for hereditary angioedema type III attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103:448.

---

## Provisional chapter

---

# Short-Term Prophylaxis in Odontostomatological, Maxillofacial and ENT Procedures in Patients with Hereditary Angioedema Due to C1-Inhibitor Deficiency

---

Jesús Jurado-Palomo and Teresa Caballero

Additional information is available at the end of the chapter

---


### Abstract

Oestrogens, trauma, infections or stress has been described as triggers for angioedema (AE) attacks in patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency (C1-INH-HAE). Microtrauma can precipitate the onset of acute AE attacks, and thus, dental-oral procedures carry a high risk of triggering them and also an increased risk of death from asphyxiation due to the AE location. In the past, without proper specific treatment, the overall mortality after dental surgery in patients with C1-INH-HAE was up to 30–40%. Some dental-oral, medical and/or surgical procedures are susceptible to receive “short-term prophylaxis” (STP) in order to reduce the risk of AE. We describe the published case reports of dental-oral, maxillofacial and ear, nose and throat (ENT) procedures in patients with C1-INH-HAE. Different consensus algorithms and clinical guidelines have been published for managing dental-oral, maxillofacial and otolaryngological procedures (DOMFOPs) and will be reviewed below. Based on the clinical experience of the Department of Allergology of the University Hospital La Paz (Madrid) and the University General Hospital Nuestra Señora del Prado (Talavera de la Reina), these algorithms have been updated and modified. We advise to classify procedures according to the risk of producing AE as minor, intermediate and major risks.

**Keywords:** algorithm, angioedema, antifibrinolytic agents, attenuated androgens, bradykinin, C1 inhibitor, dental-oral procedures, dental surgery, ecallantide, hereditary angioedema, icatibant acetate, recombinant human C1 inhibitor, plasma-derived human C1-inhibitor concentrate, short-term prophylaxis, solvent/detergent-treated plasma, treatment

---

**INTECH**  
open science | open minds

© 2017 The Author(s). Licensee InTech. This chapter is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. 



## 1. Introduction

Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency (C1-INH-HAE) is a genetic autosomal dominant disease characterized by a deficiency of the functionally active C1 esterase inhibitor (C1-INH) protein [1]. This deficiency results in an excess of bradykinin (BK), which increases vascular permeability and produces angioedema (AE) [1].

The minimum prevalence of C1-INH-HAE is 1.09 per 100,000 inhabitants in Spain [2], 1.41 per 100,000 inhabitants in Denmark [3], 1.54 per 100,000 inhabitants in Italy [4] and 1.75 per 100,000 inhabitants in Norway [5].

Other forms of BK-mediated AE are: acquired angioedema due to C1-INH deficiency (C1-INH-AAE), hereditary angioedema with normal C1-INH (C1-INH-nC1-INH), with/without mutation in the F12 gene that encodes Factor XII coagulation (HAE-FXII/HAE-D) and acquired angioedema associated with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) (AAE-ACEi). ACEis are drugs that inhibit the metabolic pathways of BK and thus produce an increase in BK. Other drugs that inhibit BK catabolism have been implicated in the development of AE. These include dipeptidyl peptidase IV (DPPIV) inhibitors, aminopeptidase P (APP) inhibitors, neutral endopeptidase (NEP) inhibitors and others. In this chapter, we will focus on C1-INH-HAE.

## 2. The importance of cervicofacial anatomical location in C1-INH-HAE angioedema attacks

Oestrogens, trauma, infections or stress has been described as triggers for AE attacks in 21 patients with C1-INH-HAE [6]. Microtrauma can precipitate the onset of acute AE attacks, and thus, dental-oral procedures carry a high risk of triggering them and also an increased risk of death from asphyxiation due to the AE location [7]. Treatment with adrenaline, antihistamines or glucocorticoids is not effective in this type of BK-mediated AE [8].

In the past, without proper specific treatment, overall mortality after dental surgery in patients with C1-INH-HAE was up to 30–40% [9–12]. Some dental-oral, medical and/or surgical procedures are susceptible to receive “short-term prophylaxis” (STP) (also called “pre-procedural prophylaxis”) [8, 13–15] in order to reduce the risk of AE. Such prophylaxis in patients with C1-INH-HAE usually consists of introducing oral antifibrinolytics or attenuated androgens (AAs) or administering intravenous pdhC1INH before the procedure [8, 13]. There are currently two brands of pdhC1INH available: Berinert® (CSL-Behring, Marburg, Germany) and Cinryze® (Shire-HGT, Zug, Switzerland). Since upper airway AE can cause death from asphyxiation [13, 16], adequate monitoring of upper airway permeability is imperative, so that appropriate emergency treatment (endotracheal intubation and/or tracheotomy) is performed if the upper airway is threatened despite medical treatment [8, 17]. Nevertheless, the availability of specific drugs for the treatment of acute AE attacks and of plasma-derived human C1-inhibitor concentrates (pdhC1INH) (Berinert®, CSL Behring, Marburg, Germany and Cinryze®, Shire HGT, Zug, Switzerland) for STP, together with the increased awareness of

pre-procedural prophylaxis, has reduced the prevalence of upper airway respiratory AE and death from asphyxiation after dental procedures [15, 18].

### 3. Management of dental-oral, maxillofacial and ENT procedures (DOMFOPs) in patients with C1-INH-HAE

A review of published case reports of dental-oral, maxillofacial and ear, nose and throat (ENT) procedures in patients with C1-INH-HAE is shown in **Table 1**.

Case report (gender/age)	STP			AE type	AE development	Reference
	pdhC1INH	FFP	Icatibant acetate			
One male and five females aged between 18 and 64 y.o.	N.AD	2 Units	N.AD	C1-INH-HAE type I	None	Jaffe et al. [19]
Three males aged between 41 and 56 y.o.	N.AD	N.AD	N.AD	C1-INH-HAE	None	Heft and Flynn [20]
One female of 28 y.o.	N.AD	N.AD	N.AD	C1-INH-HAE	None	
One female of 45 y.o.	N.AD	1 Unit	N.AD	C1-INH-HAE type I	None	Delfino et al. [21]
One female of 22 y.o.	N.AD	2 Units	N.AD	C1-INH-HAE type I	None	Allbright and Taylor [22]
One male of 20 y.o.	N.AD	N.AD	N.AD	C1-INH-HAE	None	Sturdy et al. [23]
One female of 32 y.o.	N.AD	2 Units	N.AD	C1-INH-HAE type I	None	Mauro et al. [24]
One male of 37 y.o.	N.AD	2 Units	N.AD	Unknown	None	Malmstrom et al. [25]
One female of 40 y.o.	N.AD	4 Units	N.AD	C1-INH-AAE type II	Laryngeal oedema	Degroote et al. [26]
One male of 32 y.o.	N.AD	6 Units	N.AD	C1-INH-HAE type I	None	Phillips et al. [27]
One female of 18 y.o.	2000 IU	N.AD	N.AD	C1-INH-HAE type I	None	Leimgruber et al. [28]
	N.AD	N.AD	N.AD	C1-INH-HAE type I	Laryngeal oedema	
One male and two females aged between 34 and 49 y.o.	N.AD	4 Units	N.AD	C1-INH-HAE type I	None	Peled et al. [29]
	N.AD	4 Units	N.AD	C1-INH-HAE type I	None	
One female of 10 y.o.	N.AD	2 Units	N.AD	C1-INH-HAE type I	None	Karlis et al. [30]

4 Urticaria and Angioedema

Case report (gender/age)	STP			AE type	AE development	Reference
	pdhC1INH	FFP	Icatibant acetate			
Six males and six females aged between 21 and 50 y.o.	N.AD	N.AD	N.AD	C1-INH-HAE type I	None	Farkas et al. [31]
One male of 4 y.o.	N.AD	Used	N.AD	Unknown	None	Webb et al. [32]
One female of 6 y.o.	N.AD	N.AD	N.AD	HAE	None	
One female of 54 y.o.	500 IU	N.AD	N.AD	C1-INH-HAE type I	None	Maeda et al. [33]
Three females aged between of 27 and 32 y.o.	N.AD	N.AD	N.AD	C1-INH-HAE type I	Laryngeal oedema	B6rk and Barnstedt [18]
One male of 46 y.o.	N.AD	N.AD	N.AD	C1-INH-HAE type I	Laryngeal oedema	
One female of 28 y.o.	N.AD	N.AD	N.AD	C1-INH-HAE type I	Laryngeal oedema	Rice et al. [34]
One female of 49 y.o.	N.AD	N.AD	N.AD	C1-INH-HAE type I + AAE-ACEi	Laryngeal oedema	Van Sickels et al. [35]
One female of 33 y.o.	N.AD	N.AD	N.AD	C1-INH-HAE type I	None (danazol)	
One female of 8 y.o.	Used	N.AD	N.AD	C1-INH-HAE	None (danazol)	Moraes et al. [36]
One male of 36 y.o.	N.AD	N.AD	N.AD	C1-INH-HAE type II	Laryngeal oedema	Baccioglu Kavut [37]
	1000 IU	N.AD	N.AD		None	
One female of 28 y.o.	N.AD	N.AD	SC 30 mg	C1-INH-HAE type I	None	Senaratne et al. [38]
One female of 45 y.o.	N.AD	N.AD	SC 30 mg	C1-INH-HAE	None	Angeletti et al. [39]
One female of 6 y.o.	500 IU	N.AD	N.AD	C1-INH-HAE type II	None	Narayanan et al. [40]
Two males aged between 19 and 57 y.o. and one female of 20 y.o.	N.AD	N.AD	N.AD	C1-INH-HAE type I	Minimal pharyngeal oedema	Jurado-Palomo et al. [15]
One female of 26 y.o.	1000 IU	N.AD	N.AD	C1-INH-HAE type I	None	Sanuki et al. [41]
One female of 50 y.o.	N.AD	N.AD	N.AD	C1-INH-HAE	Laryngeal oedema	Forrest et al. [42]

FFP = fresh frozen plasma, IU = International Unit, N.AD = not administered, pdhC1INH = plasma-derived human C1 esterase inhibitor, SC = subcutaneous, STP = short-term prophylaxis and y.o. = years old.

**Table 1.** Literature review of dental-oral, maxillofacial and ENT procedures in patients with C1-INH-HAE.

#### 4. The development of diagnostic-therapeutic algorithms for dental-oral, maxillofacial and otolaryngological procedures (DOMFOPs) according to the risk of triggering angioedema attacks

In the last 12 years, different consensus algorithms and clinical guidelines have been published for managing DOMFOP STP and will be reviewed below.

##### 4.1. The 2003 Hungarian-Canadian consensus algorithm

The 2003 Hungarian-Canadian consensus was the first consensus document on the management of C1-INH-HAE [43]. It attempted to establish a separation between minor and major DOMFOPs but did not go deeper in differentiating clearly which procedures were considered minor or major (Figure 1) [43].

According to the 2003 Hungarian-Canadian consensus, the STP in DOMFOPs should be as follows:

1. If only a minimum dental manipulation was going to be performed and pdhC1INH was available for the treatment of acute AE attacks, no pre-procedural prophylaxis was indicated. However, if pdhC1INH was not available, STP with danazol or tranexamic acid was recommended. Local injection of local anaesthetic was recognized as being able to precipitate an AE attack [43].
2. For a manipulation that was not considered minor, danazol was recommended (even in children and pregnant women in the last trimester). Tranexamic acid was considered as an

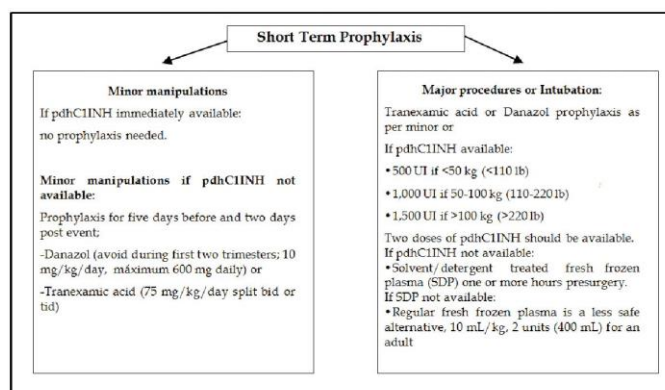


Figure 1. Short-term prophylaxis algorithm for C1-inhibitor deficiency according to the 2003 Hungarian-Canadian consensus [43].



6 Urticaria and Angioedema

alternative to danazol. pdhC1INH should be available for immediate administration if an AE attack developed [43]. In case of a major surgical procedure or if the patient was being intubated, intravenous pdhC1INH had to be administered 1 hour before surgery. A second pdhC1INH dose should be administered during surgery and even repeated daily or as much as needed until there was no risk of developing AE. If pdhC1INH was not available, STP with danazol or tranexamic acid was recommended. Solvent/detergent-treated fresh frozen plasma (SD-FFP) 1 or more hours before procedure could be another alternative if pdhC1INH was not available; regular FFP would be a fourth option, although less safe than SD-FFP [43].

The algorithm summarizing the recommendations for surgical risk of the Hungarian-Canadian consensus 2003 can be seen in **Figure 1** [43].

#### 4.2. The 2005 British consensus algorithm

According to the 2005 British consensus [16], STP was not only indicated before risky procedures or surgeries but also during periods of physiological or psychological stress (also called intermittent long-term prophylaxis). It was the first time that the term "intermittent long-term prophylaxis" was used. The proposed STP scheme was as follows:

- pdhC1INH (500–1500 U, generally 1000 U) up to 24 hours before. Additional doses may be required later, basically if postoperative infection occurs. It was the treatment of choice in major dental procedures such as tooth extractions.
- Tranexamic acid from 2 to 5 days before procedure until 2 days after procedure
  - 4 g/day (1 g 4 times/day)
- Attenuated androgens from 2 to 5 days before procedure to 2 days after procedure
  - Danazol: 100–600 mg/day
  - Stanazolol: 2–6 mg/day

#### 4.3. The 2007 Hungarian-Canadian consensus algorithm

The 2007 Hungarian-Canadian consensus (published in 2008) continued the distinction between minor or major procedures and intubation (**Figure 2**) [44].

Unlike the 2003 Hungarian-Canadian algorithm, the recommendation of the use of tranexamic acid in minor manipulations with available pdhC1INH was removed. In addition, in major procedures or intubation, the recommendation of the use of danazol or tranexamic acid was also removed, and recommendations differed according to the availability or non-availability of pdhC1INH.

#### 4.4. The 2010 international consensus algorithm

The International consensus published in Allergy, Asthma and Clinical Immunology (official publication of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology) in 2010 updated the STP recommendations (**Figure 3**) [13].

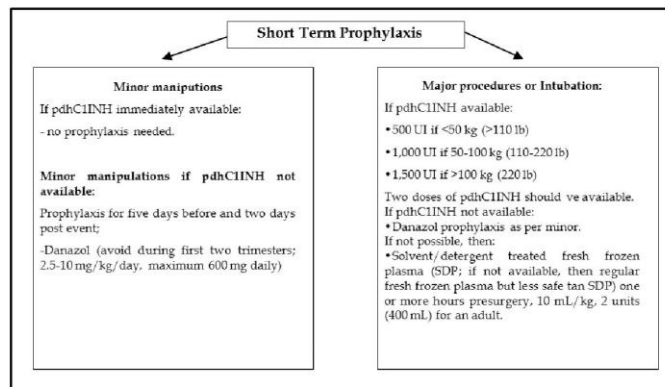


Figure 2. Prophylaxis algorithm in C1-inhibitor deficiency of the 2007 Hungarian-Canadian consensus [44].

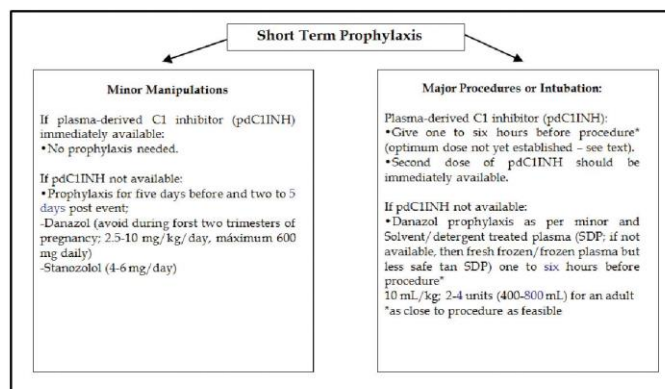


Figure 3. Prophylaxis algorithm in C1-inhibitor deficiency in the 2010 international consensus [44].

A distinctive feature is that the time period for STP with oral drugs for minor risk procedures was increased from 5 days before the procedure to 2-5 days after the completion of the procedure [13]. It also emphasizes the non-use of danazol during the first two trimesters of pregnancy because of the obvious risks of AAs. Antifibrinolytics are still not recommended for STP in this type of procedures.

In procedures involving a higher AE risk or endotracheal intubation, pdhC1INH should be administered from 1 to 6 hours before the procedure, if available. As in previous consensus documents, it only distinguishes between DOMFOPs of minor or major risk, not considering "intermediate risk".



#### 4.5. The 2011 Spanish consensus algorithm

According to the Spanish consensus [8], STP was indicated in surgery or medical procedures that involve trauma in the cervicofacial region with the risk of laryngeal oedema development (e.g. dental manipulations, tonsillectomy, maxillofacial surgery, endoscopy, bronchoscopy or interventions requiring endotracheal intubation) and to prevent local oedema that could alter the surgeon's work area and may affect the surgical outcome.

Specific acute treatment (pdhC1INH or icatibant acetate) must be available with appropriate monitoring of the patient after surgery, including an action plan.

The recommendations were as follows:

- Intravenous pdhC1INH (500 U if the patient weighs less than 50 kg and 1000 U if he/she weighs more than 50 kg) administered from 1 to 4 hours prior to the procedure, with a required second dose (if available).
- Intravenous SD-FFP (if pdhC1INH is not available), two units administered 1 hour before the procedure.
- AAs from 5 to 7 days before to 2–3 days after the procedure (in case of postoperative complications such as infections, AAs should be continued for more than 5 days.)
  - Danazol: 400–600 mg/day
  - Stanozolol: 4–6 mg/day
- Antifibrinolytics
  - EACA
  - Tranexamic acid: 1–4 g/day or 75 mg/kg/day divided into 2–3 doses from 5 days before to 2 days after surgery

Drugs and doses for STP are summarized in **Table 2**.

Pharmacological group	Drug	Adults	Children
C1-INH replacement	pdhC1INH	500–1500 U, 1–4 hours before event	20 U/kg, 1 hour before event
	FFP	2 U (400 ml), 1 hour before procedure	10 mL/kg 1 hour before procedure
Attenuated androgens	Danazol	400–600 mg/24 hours for 5–7 days before and 2–3 days post-event	10 mg/kg/day for 5–7 days before to 2–3 days post-event
	Stanozolol	4–6 mg/24 hours for 5 days before and 3 days post-event	
Antifibrinolytics (seldom used)	Tranexamic acid	1 g/6 hours for 5 days before and 2 days post-event	500 mg/6 hours for 2 days before and 2 days post-event

**Table 2.** Short-term prophylaxis in the Spanish 2011 national consensus on C1-INH-HAE.

#### 4.6. The 2012 management guidelines of the World Allergy Organization (WAO)

This was the first guideline on C1-INH-HAE and thus was the first time in which evidence levels were analysed and graded recommendations were given [45].

There was no evidence about the effectiveness of STP. The advice to administer STP was based on Expert Opinion. It was stated that even though STP was used, AE episodes could still occur and sometimes after minor procedures (case reports, series of patients). Nevertheless, several publications had reported a reduction in the incidence of AE with STP in both adults and children. In this guideline, the indications of STP varied according to:

- The patient's personal history: frequent episodes of AE, AE following a similar procedure (dental or oral surgery), need for intubation, more invasive procedures
- Probability of AE associated with such a procedure
- Periods of high risk of attacks (due to increased likelihood of AE attacks or increased consequences of AE attack): periods of stress, tests

STP administration had to be considered prior to surgery, especially in the case of dental/intraoral procedures, in which endotracheal intubation was required, when the airway or pharynx was manipulated and before bronchoscopy or endoscopy. This statement had a level of evidence D (adapted from previous consensus document or "statement" based on an expert opinion poll during a consensus conference) and a strength of recommendation A.

In DOMFOPs with minimal risk or if there was availability of safe drugs for on-demand treatment of "upper airway edema" (UAE) attacks, STP could be omitted. Two doses of pdhC1INH, ecallantide or icatibant had to be available for possible immediate administration. The patient had to know the risks and have a plan of action and treatment for AE attacks.

The recommendations were as follows:

- Intravenous pdhC1INH: 10–20 U/kg or 1000 U was recommended, administered from 1 to 6 hours before DOMFOP. Dosing studies were required, as AE attacks have even occurred with 1000 U doses
- SD-FFP (if pdhC1INH was not available)
- AAs from 5 days before to 5 days after the procedure (if the risk associated with the procedure or surgery was relatively low and no pdhC1INH was available). Its use was limited to elective surgery with a lower perceived effectiveness as compared to pdhC1INH, although there was no evidence. AAs have considerable side effects, being contraindicated during pregnancy (except in the last trimester of pregnancy) and during lactation
  - Danazol: 2.5–10 mg/kg/day, to a maximum dose of 600 mg/day
  - Stanozolol: 4–6 mg/day
- Antifibrinolytics
  - Tranexamic acid: 25 mg/kg/day divided into 2–3 doses

#### 4.7. The 2013 guidelines for the management of HAE, C1-INH-AAE and ACEi-AAE

All HAE patients are candidates for STP when exposed to situations that could likely trigger an AE attack [46].

Two statements are particularly relevant in this field:

1. Summary statement 20: STP can be achieved by using FFP, pdhC1INH and high doses of AAs for short periods. Recommendation strength B (directly based on category II evidence or recommendation extrapolated from category I evidence).
2. Summary statement 25: New drugs for the treatment of C1-INH deficiency syndromes are costlier than the alternative treatment with AAs. Official studies of cost-utility and cost-effectiveness in helping healthcare providers in the management of patients with C1-INH deficiency syndromes are warranted. Strength of recommendation D.

The drugs and doses recommended are as follows:

- Intravenous pdhC1INH: 1000–2000 U
- Intravenous SD-FFP 2 U: several hours (up to 12 hours) before the procedure
- Oral 17-alpha-alkylated AAs, for 5–10 days before to 2 days after the procedure
  - Danazol: 6–10 mg/kg/day into divided doses; maximum 200 mg, 3 times per day or equivalent

There are no comparative studies between pdhC1INH and AAs. The decision on the drug to be prescribed should be based on an individualized assessment of damage/burden compared to the benefits, costs and patient preferences. In emergency procedures, pdhC1INH is the treatment of choice. Specific treatment for AE attacks (pdhC1INH, ecallantide or icatibant) should be available during and after any procedure.

#### 4.8. The 2014 Canadian consensus

STP should be considered prior to the patient's specific known triggers and before any medical, surgical or dental procedures [47]. Evidence level is low, and the strength of the recommendation is strong.

Specific treatments for the acute attack of C1-INH-HAE should be available during and after the procedure. The level of evidence is low (our confidence in the estimated effect is limited: the true effect may be substantially different from the estimated effect). The strength of the recommendation is strong.

The drugs and doses recommended were as follows:

- pdhC1INH: pdhC1INH was recommended, although there were no data on the most appropriate dose. In Europe, it was marketed under the following brands:
  - Cinryze®: 1000 U up to 24 hours before, though there is not enough evidence that confirms that administering the drug more than 6 hours before the procedure is safe
  - Berinert®: 1000 U up to 6 hours before

- AAs from 5 days before to 2–3 days after the procedure (STP could be considered when the risk associated with surgery was low and there was no immediate availability of the specific treatments for acute attacks)
  - Danazol: 2.5–10 mg/kg/day, up to a maximum dose of 600 mg/day
- Antifibrinolytics
  - Tranexamic acid: 25 mg/kg/day (up to a maximum dose of 3000–6000 mg/day) divided into 2–3 doses from 5 days before to 2–5 days after the surgery or when a trigger was anticipated. Its effectiveness in preventing attacks was unknown, so it should only be used if other drugs were not available

#### 4.9. The 2013 Spanish algorithm for short-term prophylaxis

A group of allergists along with clinical pharmacologists from different hospitals in Spain developed algorithms for the diagnosis, prophylaxis and treatment of C1-INH-HAE [48].

STP was not indicated in minor procedures with the availability of specific treatment for acute AE attacks. STP was indicated in all the procedures that involved trauma in the cervicofacial region because of the risk of developing AE in the upper airway and in any diagnostic or therapeutic procedure in order to avoid local edema in the working area so that the procedure result was not altered.

pdhC1INH was the election treatment for STP. Both Cinryze® 1000 U (1–24 horas pre-procedure) and Berinert® 10–20 U/kg (1–6 hours of pre-procedure) were available for their 20 use in adults.

In case pdhC1INH was not available, attenuated androgens (danazol, estanozolol) and antifibrinolytics (tranexamic acid, epsilon aminocaproic acid) were alternatives in programmed procedures and SD-FFP in case of emergency procedures.

- Danazol: 400–600 mg/day (divided into 2–3 doses/day — from 5 to 7 days pre-procedure to 2–3 days post-procedure)
- Stanozolol: 4–6 mg/day (divided into 2–3 doses/day — from 5 to 7 days pre-procedure to 3 days post-procedure)
- Tranexamic acid: 1,000 mg/6 hours (from 5 days pre-procedure to 2–3 days post-procedure (consider thrombotic risk)

It was advised that any patient receiving STP should be observed and the specific treatment for acute attacks should be available for 48 hours after the procedure, as the risk for AE is not totally cancelled with STP.

These authors specified STP for children. The election treatment was also intravenous—pdhC1INH (Berinert®: 10–20 U/kg, 1–6 hours pre-procedure or Cinryze® 1000 U).

In case pdhC1INH was not available, they advised to use attenuated androgens or tranexamic acid:



- Danazol: 10 mg/kg/day (divided into 2–3 doses/day—from 5 to 7 days pre-procedure to 2–3 days post-procedure)
- Tranexamic acid: 500 mg/6 hours (from 5 days pre-procedure to 2–3 days post-procedure)

#### 4.10. International consensus for the management of children with C1-INH-HAE

According to the international consensus for the management of children [49] (Figure 4), indications for STP in paediatrics (as in adults) include patient-specific triggers, medical and dental procedures. For most “minor interventions”, the recommendation is to choose an on-demand treatment if a swelling event is precipitated rather than prophylaxis, provided that a licensed on-demand medication is immediately available in the case of emergency (level III evidence).

#### 4.11. US consensus for the management of children with C1-INH-HAE

Only Berinert® is approved for the treatment of children < 12 y.o. [50]. Berinert®, at 20 U/kg, has less risk of containing an infectious agent, is approved by the Food and Drug Administration (FDA) in children and is preferable when available [51–53].

FFP given empirically at 2 U per patient immediately before surgery has been reported to provide effective STP in adults and poses less risk [19]. It is critically important that effective on-demand treatment be available, whether the patient is given STP prophylaxis or not. Therapeutic approaches for C1-INH-HAE have been studied carefully in adults, but not all have not been investigated with the same level of care in children (Table 3).

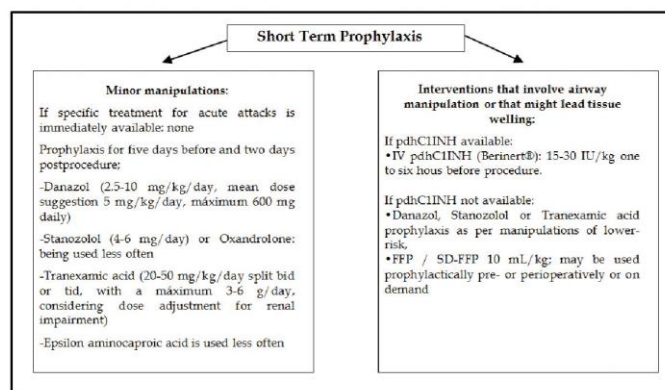


Figure 4. Prophylaxis algorithm in C1-inhibitor deficiency in the 2017 international consensus for the management of children [49].

Drugs	Type of evidence	Dosage	Use
Beriner <sup>®</sup>	I (adults) and II-3 (children)	20 IU/kg intravenous	On demand
Cinryze <sup>®</sup>	I (adults >18 y.o.) and II-3 (children)	1000 IU intravenous (adults)	Prophylaxis
Ruconest <sup>®</sup>	I (adults ≥ 18 y.o.)	50 IU/kg intravenous	On demand
Icatibant acetate	I (adults ≥ 18 y.o.) and II-3 (children)	30 mg subcutaneous	On demand
Ecallantide	I (adults, adolescents ≥ 12 y.o.) and II-3 (children)	30 mg subcutaneous	On demand
Danazol	I (adults) and II-3 (children, not recommended)	<200 mg oral	Prophylaxis
Tranexamic acid	II-3 (adults and children)	20–40 mg/kg up to 3 g/day oral	Prophylaxis
Fresh frozen plasma	II-3 (adults)	1–2 Units intravenous	On demand

Type of evidence I = randomized controlled trial and II-3 = dramatic results in uncontrolled trial.

**Table 3.** Drugs for prophylaxis and for the acute treatment of hereditary angioedema (modified Frank et al.) [50].

#### 4.12. Available treatments for STP in C1-INH-HAE

##### 4.12.1. Plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate (pdhC1INH)

pdhC1INH consists of a replacement therapy for the lacking C1-INH. There are currently several pdhC1INH pharmaceutical presentations: Beriner<sup>®</sup> (CSL-Behring GmbH, Marburg, Germany), Cebitor<sup>®</sup> (Sanquin, Amsterdam, The Netherlands) and Cinryze<sup>®</sup> (Shire HGT, Zug, Switzerland) (see **Table 4** for a comparison of the available drugs for short-term prophylaxis in C1-INH-HAE).

For nearly 25 years, Beriner<sup>®</sup> (CSL-Behring GmbH) was available in Spain through the Foreign Medications office [8]. Afterwards, it was finally marketed in Spain as Beriner<sup>®</sup> in August 2009 [8]. Beriner<sup>®</sup> is a purified, pasteurized, nanofiltered pdhC1INH. It is presented in 500 U vials of a lyophilized product for intravenous administration, which has to be stored at 2–25°C [8], and when reconstituted, a 50 IU/mL solution is formed. It has an excellent safety post-launch record after more than 35 years of its availability [54–56].

Beriner<sup>®</sup> is currently approved by the FDA for the treatment of AE attacks in adults and adolescents, 12 years and older, with C1-INH-HAE, and by the European Medical Agencies (EMA) for the treatment of AE attacks and short-term prophylaxis in adults and children with C1-INH-HAE [56].

Cebitor<sup>®</sup> is only available in a few European countries.

Cinryze<sup>®</sup> comes in a package with two lyophilized 500 U C1 inhibitor (human) vials. After reconstitution, each vial contains a 100 U/mL solution. It has to be stored from 2 to 25°C.

The FDA approved Cinryze in October 2008 for long-term prophylaxis in adults (> 18 years) [8]. In 2010, the European Medicines Agency (EMA) approved the marketing of Cinryze<sup>®</sup> for long-term prophylaxis, short-term-prophylaxis and the treatment of acute attacks in adolescents and adults [57].



Drug	Trade name	Company	Drug description	Mechanism of action	Administration route	Indication for STP	Adverse events
Human plasma-derived C1-INH	Beriner <sup>®</sup>	CSL-Behring	Human plasma-derived C1-esterase inhibitor	C1-INH replacement <sup>1</sup>	Intravenous	- Adults: 1000 IU, 1–6 hours before procedure - Children: 15–30 IU/kg 1–6 hours before procedure	<b>Rare:</b> risk of anaphylaxis, thrombosis <b>Theoretical:</b> transmission of infectious agent
Human plasma-derived C1-INH	Cebitor <sup>®</sup> Cinryze <sup>®</sup>	Sanquin, Shire HGT	Human plasma-derived C1-esterase inhibitor	C1-INH replacement	Intravenous	1000 U, 1–24 hours before procedure <sup>2</sup>	
Conestat-alfa (recombinant human C1-INH produced in transgenic rabbits)	Rhucin <sup>®</sup> / Ruconest <sup>®</sup>	Pharming NV	Recombinant human inhibitor of C1-esterase (produced in transgenic rabbits)	C1-INH replacement	Intravenous	No	<b>Rare:</b> risk of anaphylaxis (screening for IgE antibodies against rabbit dander is advised by EMA)
Icatibant acetate	Firazyr <sup>®</sup>	Shire HGT	Synthetic peptide (10 aa)	Blockage of B2R	Subcutaneous	No	<b>Common:</b> local swelling, pain and pruritus at injection site Attack can recur in the following 48 hours <b>Theoretical:</b> worsening of an ongoing acute coronary artery disease
Ecallantide	Kalbitor <sup>®</sup>	Shire HGT	Recombinant human protein (60 aa)	Selective inhibitor of plasma kallikrein	Subcutaneous	No	<b>Common:</b> prolonged PTT <b>Uncommon:</b> risk of anaphylaxis (must be administered by healthcare professionals)
Solvent/detergent-treated plasma (SD-FFP)		Several	Plasma derivative	Replacement of deficient C1-INH protein	Intravenous	Adults: 2–4 U Children: 10 mL/kg 1–6 hours before procedure <sup>4</sup>	Transmission of infectious agents: only S/D treatment inactivates enveloped viruses but not non-enveloped ones Risk of hypervolaemia: large volumes can overload the circulatory system Allergenic potential: large

Drug	Trade name	Company	Drug description	Mechanism of action	Administration route	Indication for STP	Adverse events
Epsilon-amino-caproic acid (EACA)	Caproamin <sup>®</sup> , Amicar <sup>®</sup>	Rottapharm, Xanodyne Pharmaceuticals		Antifibrinolytic: antiplasmin and plasminogen activator inhibitor effect	Oral, intravenous		number of potentially allergenic constituents <b>Common:</b> nausea, vertigo, diarrhoea, postural hypotension, fatigue, muscle cramps with increased muscle enzymes <b>Uncommon:</b> thrombosis
Tranexamic acid	Amchafibrin <sup>®</sup> , Cyklokapron <sup>®</sup>	Pfizer, New York, NY	Cyclic derivative of epsilon amino-caproic acid		Oral, intravenous	500–3000 mg/day divided into 3–4 doses Adults: 1 g/6h Children: 500 mg/6h 2 days pre-procedure and 2 days post-procedure	
Stanozolol	Winstrol <sup>®</sup>	Winthrop, Barcelona, Spain	Attenuated androgen (17-alpha-alkylated androgens)	Increase in plasma C1-esterase inhibitor levels	Oral	2 mg/day or less 4–6 mg/day (divided into 2–3 doses), 5 days pre-procedure and 3–5 days post-procedure	<b>Common:</b> weight gain, virilization, acne, altered libido, muscle pain, headaches, depression, fatigue, nausea, constipation, menstrual abnormalities, increase in liver enzymes, hypertension, alterations in lipid profile <b>Uncommon:</b> decreased growth rate in children, masculinization of female foetus, cholestatic jaundice, peliosis hepatis, hepatocellular adenoma
Danazol	Danatrol, Danocrine, Danol	Sanofi-Aventis, Paris, France	Attenuated androgen (17-alpha-alkylated androgen)	Increase in plasma C1-esterase inhibitor levels; increase in plasma aminopeptidase P levels	Oral	200 mg/day or less; 5 days pre-procedure and 3–5 days post-procedure Adults: 400–600 mg/day (divided into 2–3 doses) Children: 10 mg/kg/day (divided into 2–3 doses)	
Oxandrolone	Oxandrin <sup>®</sup>	Savient Pharmaceuticals, East Brunswick, NJ	Attenuated androgen (17-alpha-alkylated androgen)	Increase in plasma C1-esterase inhibitor levels	Oral	10 mg/day or less	

<sup>1</sup> Inhibits plasma kallikrein, factors XIIa and XIa, C1s, C1r, plasmin.

<sup>2</sup> Cinityze<sup>®</sup> SPC (Summary of Products Characteristics) indicates 1–24 hours, but the authors consider it should be administered as close as possible to the procedure and no longer than 6 hours prior to procedure.

<sup>3</sup> Corostat alfa is commercialized as Ruconest<sup>®</sup> in Europe and Rhucin<sup>®</sup> in other parts of the world.

<sup>4</sup> As close to procedure as possible.

**Table 4.** Drugs for the treatment of C1-INH-HAE with special focus on STP.

Both Berinert<sup>®</sup> and Cinryze<sup>®</sup> are currently authorized for intravenous self-administration by trained patients or their relatives.

The recommended doses for STP are 1000 U for adults both for Berinert<sup>®</sup> and Cinryze<sup>®</sup> and 15–30 IU/kg for children for Berinert<sup>®</sup>, 1–6 hours before procedure. Although the Cinryze<sup>®</sup> Summary of Products Characteristics (SPC) indicates 1–24 hours, most authors consider that it should be administered as close as possible to the procedure and no longer than 6 hours prior to procedure [58]. For long, complex surgeries and in the case of infection or other trigger factors, the pdhC1INH dose may have to be repeated.

At least one dose of a specific drug for the treatment of acute AE attacks (C1-INH concentrate, rhC1INH, ecallantide or icatibant) should be available for on-demand treatment in case it is needed.

#### 4.12.2. Fresh frozen plasma

In countries where pdhC1INH is not available, fresh frozen plasma (FFP) is an alternative. FFP should be virally inactivated with solvents and detergents (SD-FFP) to be safer. FFP acts by supplying lacking C1-INH [8]. SD-FFP dosage for C1-INH-HAE has not been studied, and the generally used dose is the same than in coagulation disorders: 2 units of 200 mL each [8].

Among the possible FFP side effects are alloimmunization, anaphylactic or allergic reactions, transmission of infectious diseases (viruses, Creutzfeldt-Jakob disease) and excessive intravascular volume with the risk of hypervolemia and heart failure [8].

#### 4.12.3. Attenuated androgens

Danazol and stanozolol are 17- $\alpha$ -alkylated synthetic derivatives, which are very effective and have fewer side effects than other androgens. Their mechanism of action in C1-INH-HAE is not well known. Several actions may contribute to their effectiveness. First, a significant increase in C1-INH plasma levels was reported with high AA doses. Second, an increase in the expression of C1-INH mRNA in mononuclear cells with the minimum effective dose was shown. Finally, an increase in the plasma levels of aminopeptidase P, one of the BK catabolizing enzymes, was published [8].

Danazol is a potent gonadotropic inhibitor with partial antigestagenic, anabolic and androgenic activity, whereas stanozolol is an anabolic steroid with certain anticoagulant properties [8].

Oxandrolone is another AA, which has been used in C1-INH-HAE to a lesser extent [8].

AAs have considerable side effects when used as long-term prophylaxis for long periods of time or at high doses [8]. The main secondary effects are disorders of libido, impotence, weight gain, menstrual irregularities, breast atrophy/hypotrophy, acne, voice changes, increased atherogenic index, polycythemia, hypertension, haematuria, transient increases in transaminases, hepatic necrosis, cholestatic hepatitis, hepatosplenic peliosis, transient increases in muscle enzymes (creatine phosphokinase and aldolase) and rhabdomyolysis. There have also been some cases of hepatic adenoma and adenocarcinoma. However, the data on increased risk of atherosclerosis are controversial. AAs used for short periods of time as STP are much better tolerated, and thus, they were advised as STP for children and pregnant women in the first consensus documents on C1-INH-HAE.

The effect of AAs takes approximately 5 days, and thus, AAs cannot be used in emergency situations that require STP. AA doses for STP can be seen in **Table 3**.

These drugs may have to be administered for more than 5 days after the procedure in the case of postoperative complications, especially infection [8].

#### 4.12.4. Antifibrinolytic agents

The mechanism of action of antifibrinolytic agents in C1-INH-HAE is unknown.

##### 4.12.4.1. $\epsilon$ -Aminocaproic acid

$\epsilon$ -Aminocaproic acid (EACA) (Amycar<sup>®</sup>, Rottapharm Madaus, Milan, Italy) is effective in preventing AE attacks in C1-INH-HAE if taken as long-term prophylaxis [8, 14]. There is a scarcity of data about its use as STP, although some consensus documents advise on its use [13, 44].

The most frequent side effect is a transient increase in creatine phosphokinase and aldolase associated with muscle pain, weakness and fatigue. Other side effects are thrombosis and extensive muscle necrosis [8].

##### 4.12.4.2. Tranexamic acid

Tranexamic acid (Amchafibrin<sup>®</sup>, Rottapharm Madaus, Milan, Italy) is a cyclic derivative of EACA and has been proven efficacious in preventing AE attacks in patients with C1-INH-HAE [8, 14]. Tranexamic acid competitively inhibits the activation of plasminogen, which, under normal conditions, is inhibited by C1-INH, thus reducing the conversion of plasminogen to plasmin (fibrinolysis) [8].

Muscle cramps, nausea, diarrhoea, hypotension, dizziness and fatigue are among its described side effects.

The dose for STP is 1 g 4 times a day or 75 mg/kg/day divided into 2–3 doses from 5 days before to 2 days after the surgery or medical procedure.

Antifibrinolytics are seldom used in countries where other treatments are available. Antifibrinolytics should be discontinued before the surgery, as they may theoretically promote thromboembolic events [8].

##### 4.12.5. Icatibant acetate

Icatibant acetate (Firazyr<sup>®</sup>, Shire HGT, Zug, Switzerland) is a synthetic decapeptide similar to BK and a highly specific, potent and competitive antagonist of the BK B2 receptor (B2R), inhibiting the vasodilation produced by BK [8]. Its effectiveness as the treatment for AE acute attacks in C1-INH-HAE has been shown in clinical trials and patient series [8] and in patient registries [59–61]. No serious adverse reactions have been reported, the only significant side effect being injection site reactions (in more than 95% of cases), consisting of self-limiting erythema, oedema, pruritus and pain [8]. The European Medicines Agency (EMA) approved icatibant acetate for the treatment of acute AE attacks in adult patients ( $\geq 18$  y.o.) with C1-INH-HAE in July 2008, and it has been available in Spain since March 2009. It was approved by the



FDA in 2011. Icatibant acetate's self-administration was authorized by EMA in 2011. A registry on the use of icatibant acetate in real life has confirmed its safety [61].

Icatibant acetate is only approved for adults. A study on its safety and efficacy in children is currently going on. There is no information about its safety profile in women who are pregnant. Regarding breastfeeding, lactation should be avoided 12 hours after icatibant acetate's administration. According to prescribing information, icatibant acetate should not be used in patients with active ischemic heart disease or those who have had an ischemic stroke in the preceding 2 weeks [8].

Isolated cases of STP with off-label icatibant acetate prior to some medical, dental or surgical procedures in patients with C1-INH-HAE have been published [38, 62, 63]. First, a thyroid biopsy without later local oedema was published [62].

However, controlled studies are necessary. The short half-life (1–2 hours) of this agent and the fact that it blocks B2R but does not diminish the BK production may restrict its use in short-term prophylaxis, as there is a theoretical risk of late local oedema. The trauma may result in an increase in local BK through FXII activation. While B2R blockage continues, no oedema is produced, but when B2Rs are released (after icatibant is eliminated from the body), an oedema episode could develop 6–8 hours after the surgery if BK remains high [8]. Other authors do not support its use as short-term prophylaxis due to its short half-life [64].

#### 4.12.6. Ecallantide (Kalbitor<sup>®</sup>, Shire HGT, Zug, Switzerland)

Ecallantide is a very potent, reversible and highly specific human plasma kallikrein inhibitor, whose half-life is  $2.0 \pm 0.5$  hours [8]. Its effectiveness has been demonstrated in different clinical trials [8, 14, 58, 65].

The United States Food and Drug Administration approved its use in December 2009 for the treatment of acute AE episodes in patients aged 16 years and older with C1-INH-HAE. Later, its use was extended to adolescents.

Acute allergic reactions, as well as anaphylaxis, have been reported [8].

It is administered subcutaneously at 30 mg (divided into 3 doses) and should be stored refrigerated [8]. One isolated case of STP with a low dose of ecallantide (10 mg) plus FFP, which did not result in AE, was reported [66].

However, the short half-life of ecallantide ( $2.0 \pm 0.5$  hours) could restrict its use as short-term prophylaxis [8, 64]. It is necessary to carry out controlled studies or gain more experience in order to recommend its use in this indication.

#### 4.12.7. Recombinant human C1 inhibitor

Recombinant human C1-INH (rhC1INH) (Ruconest<sup>®</sup>/Rhucin<sup>®</sup>, Pharming Group NV, Leiden, The Netherlands) is produced in transgenic female rabbits in which the human C1NH gene has been inserted. The resulting rhC1INH is excreted in the rabbit milk, from which it is obtained by purification. The active substance is also termed conestat alfa. rhC1INH is effective in the treatment of acute AE attacks. rhC1INH is a C1-INH replacement therapy but with

the advantages of the absence of the potential risk of transmitting blood-borne human infections and its suitability for large-scale production. It has a similar inhibitory potency and high structural analogy with phC1INH, although with a lower half-life (3 hours), due to differences in glycosylation. rhC1INH can be kept at room temperature (2–25°C). A 50 U/kg dose (maximum 4200 U) was approved by the EMA in October 2010 for the treatment of acute AE attacks in > 18 years with C1-INH-HAE, although it has not yet been marketed in Spain. In 2016, its approval was extended to adolescents.

FDA approved rhC1INH in 2014 for the treatment of acute AE attacks in adolescents and adult patients with C1-INH-HAE. The approved dose is 50 U/kg with a maximum dose of 4200 U administered intravenously.

A possible disadvantage of recombinant products is being potentially immunogenic and having the risk of producing neutralizing antibodies and/or allergic reactions. However, data on immunological safety are good, with no antibody production and no adverse immunological effects observed, except for an anaphylactic reaction in one patient with undisclosed rabbit allergy in a phase I clinical trial [8, 57].

rhC1INH is not recommended for short-term prophylactic management of C1-INH-HAE due to its short half-life [64].

Two consensus for the management of C1-INH-HAE in children have been published in 2016 [50, 65, 66].

Caballero et al. published a consensus document in which the management of STP in female patients was reviewed [67]. This information was updated later for HAE with and without C1-inhibitor deficiency [68].

The unavailability of STP should not delay an urgent procedure [69]. C1-INH-HAE should not be an obstacle for routine procedures [69].

In DOMFOP, it is advisable, provided that it is possible, to use regional anaesthesia to avoid the trauma that supposes oropharyngeal intubation [8, 13, 70].

It is impossible to predict which patients will develop angioedema after a determined medical/surgical procedure. Moreover, a single patient could present or not present AE after the same procedure [70–72]. There are no controlled studies that assess STP efficacy; current available data come from observational studies: The risk of perioperative AE without STP (not taking into account dental procedures) is 6–31% [73]. There is no increased risk related to the procedure location or surgical area size [73]. The prevalence of AE attacks after dental procedures performed without STP varies from 5 to 37% of patients [71–73]. Farkas et al. observed that 40% of the patients who had not performed STP developed AE post-procedures, when assessing all the interventions as a whole [74]. Most times, AE is local, but distant AE has also been described [72, 73]. AE can be triggered by minor procedures, such as local injection of a local anesthetic [43], suture of a hand cut or an aesthetic injection of hyaluronic acid in the lips [72]. In some patients, perioperative angioedema was the first manifestation of C1-INH-HAE [72].

The study of STP use in large patients' series has shown that STP with pdhC1INH or AAs reduced the number of patients who present AE attacks after medical/surgical procedures [15, 71, 73].



pdhC1INH reduced the AE risk more after invasive procedures than AAs and AAs more than tranexamic acid [73]. It is important to emphasize that the AE risk after surgical/medical procedures is not completely avoided with STP [71, 73] and is independent of C1-INH-HAE severity [15] and thus, at least one therapeutic dose of a specific treatment for acute AE attacks should be available during and after the procedure [8, 74]. If the procedure involves the ENT area, the patient should be informed about the possibility to develop a laryngeal oedema, not only in the 12 hours following the procedure but also later [72], and one should establish an action plan for the patient.

## 5. Conclusion: a proposal for STP algorithm

Based on the clinical experience of the Department of Allergology of the University Hospital La Paz (Madrid) and the University General Hospital Nuestra Señora del Prado (Talavera de la Reina), these algorithms have been updated and modified.

Most studies do not take into account the disease severity in order to plan STP and to study the STP efficacy.

Jurado-Palomo et al. [15] calculated retrospectively the C1-INH-HAE severity by using the Diagnostic, Therapeutic, and Management Algorithm for Hereditary Angioedema, from Agostoni et al. [70] (Table 5). They studied the efficacy of STP with AAs and/or pdhC1INH in patients with C1-INH-HAE and found that all the patients who suffered mild pharynx laryngeal AE curiously occurred in the group of patients with milder stages of C1-INH-HAE. Curiously, these patients had not received long- or short-term AA prophylaxis nor pre-procedural pdhC1INH [15].

Attack severity		Score
Mild attacks (discomfort noticed, but no disruption of normal daily activities)		0.5 for each 24 hours
Moderate attacks (discomfort sufficient to reduce or affect normal daily activities)		1 for each 24 hours
Severe attacks (inability to work or perform daily activity)		2 for each 24 hours
Need for treatment:		
- Emergency treatment: conservative, substitutive (C1-INH, FFP).		5 each
- Emergency treatment: invasive (intubation, tracheotomy).		25 each
- Long-term prophylaxis for more than 6 months.		25
- Long-term prophylaxis for 3–6 months.		12.5
Score	Class	Degree
>30	1	Severe
21–30	2	Moderate
11–20	3	Mild
1–10	4	Minimal
0	5	Asymptomatic

**Table 5.** Criteria for the evaluation of disease severity [70] (these parameters are determined over the period of 1 year. The sum of the scores defines the severity of the disease for that year).

We advise to classify procedures according to the risk of producing AE as minor, intermediate and major risks.

If we classified dental procedures according to the surgical risk, the injection of local anaesthetic would be of minor AE risk, but it has been identified to be able to precipitate an attack of AE [43]. In our series, even the placement of orthodontic appliances (lower risk according to our classification) showed triggering of mild palate oedema in the months after the placement [15]. Thus, it is important that patients have specific drugs, for the treatment of acute attacks, available.

We would recommend using danazol, stanozolol and tranexamic acid in minor risk manipulations and not using tranexamic acid for those procedures of intermediate or major AE risk and attenuated androgens if pdhC1INH is available.

Given this and in our experience, we would propose the following algorithms for the prophylaxis of DOMFOPs (Figure 5). To elaborate on this algorithm, three special mentions can be done:

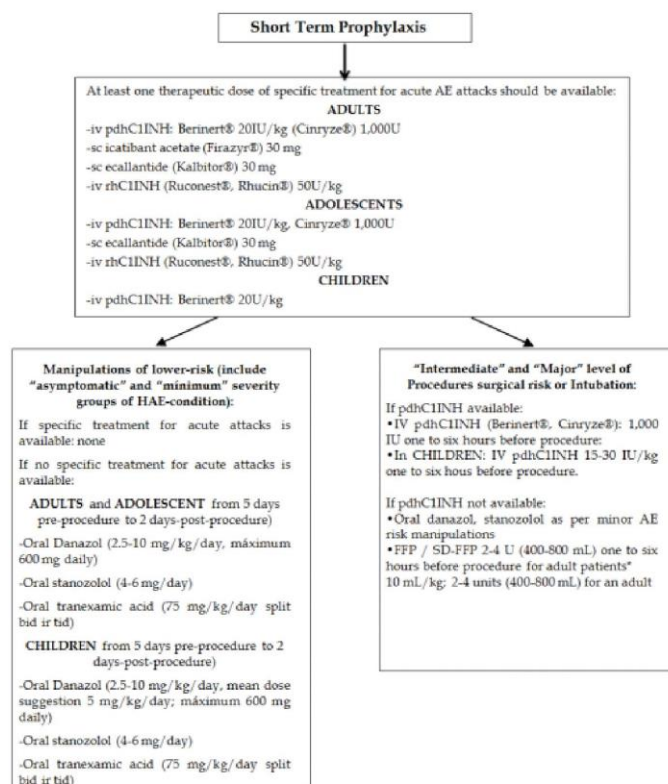


Figure 5. Proposed algorithm for short-term prophylaxis in C1-INH-HAE according to the authors' experience at University Hospital La Paz in Madrid and at University General Hospital Nuestra Señora del Prado in Talavera de la Reina.

1. In an "intermediate" level of procedures, surgical risk is included, although it includes the same prophylactic approach as greater surgical risk.
2. It is clearly specified that short-term prophylaxis to reduce AE risk after dental manipulations should be performed even in patients with asymptomatic activity or minimal disease.
3. Stanazolol is included as a recommendation in lower risk manipulations, at the same level as danazol or tranexamic acid.

Close coordination between different specialists is advisable to decide the attitude to follow pre-procedurally. Treatment for acute attacks should be available in the operating room, in the allergology department and even at patient's home.

### Author details

Jesús Jurado-Palomo<sup>1,2\*</sup> and Teresa Caballero<sup>2,3,4</sup>

\*Address all correspondence to: h72jupaj@yahoo.es

1 Department of Allergology, Nuestra Señora del Prado University General Hospital, Talavera de la Reina, Spain

2 Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema (SGBA), Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SEAIC), Spain

3 Department of Allergology, Hospital La Paz Health Research Institute (IdiPAZ), Madrid, Spain

4 Biomedical Research Network on Rare Diseases, CIBERER (U754), Madrid, Spain

### References

- [1] Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:333–47; quiz follow 347. Review. Erratum in: *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22:3 p following 153.
- [2] Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94:498–503.
- [3] Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark. A nationwide survey. *Br J Dermatol* 2009;161:1153–8.

- [4] Zanichelli A, Arcoleo F, Barca MP, Borrelli P, Bova M, Cancian M, et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:11.
- [5] Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Frøland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol.* 2000;20:477–85.
- [6] Fay A, Abinun M. Current management of hereditary angioedema (C1 esterase inhibitor deficiency). *J Clin Pathol* 2002;55:266–70.
- [7] Atkinson JC, Frank MM. Oral manifestations and dental management of patients with hereditary angioedema. *J Oral Pathol Med.* 1991;20:139–42.
- [8] Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21:422–41; quiz 442–3. Review. Erratum in: *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22:3 p following 153.
- [9] Bork K, Barnstedt SE. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc.* 2003;134:1088–94.
- [10] Landerman NS. Hereditary angioneurotic edema. *J Allergy Clin Immunol.* 1962;33:316–29.
- [11] Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci.* 1982;284:2–9.
- [12] Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:349–54.
- [13] Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:24–36.
- [14] Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy.* 2012;67:147–57.
- [15] Jurado-Palomo J, Muñoz-Caro JM, López-Serrano MC, Prior N, Cabañas R, Pedrosa M et al. Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23:1–6.
- [16] Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2005;139:379–94.
- [17] Wall RT, Frank M, Hahn M. A review of 25 patients with hereditary angioedema requiring surgery. *Anesthesiology.* 1989;71:309–11.
- [18] Bork K, Barnstedt SE. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc.* 2003;134:1088–94.



- [19] Jaffe CJ, Atkinson JP, Gelfand JA, Frank MM. Hereditary angioedema: the use of fresh frozen plasma for prophylaxis in patients undergoing oral surgery. *J Allergy Clin Immunol.* 1975;55:386-93.
- [20] Heft MW, Flynn PM. Hereditary angioedema: review of literature and dental treatment. *J Am Dent Assoc.* 1977;95:986-90.
- [21] Delfino JJ, Sclaroff A, Giglio JA, Travis M. Management of a patient with hereditary angioneurotic edema. *J Oral Surg.* 1978;36:890-2.
- [22] Albright BW, Taylor CG. Hereditary angioneurotic edema: report of case. *J Oral Surg.* 1979;37:888-90.
- [23] Sturdy KA, Beastall RH, Grisius RJ, Oatis GW Jr. Hereditary angioedema controlled with danazol. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1979;48:418-20.
- [24] Mauro JV, Meyrowitz MR, Licari G, Jankowski R. Hereditary angioneurotic edema: clinical management and case report. *J Am Dent Assoc.* 1982;104:641-3.
- [25] Malmstrom HS, Hock JM, Sandfor C. Dental management of patients with hereditary angioedema: report a case. *J Am Dent Assoc.* 1985;111:957-8.
- [26] Degroote DF, Smith GL, Huttula GS. Acute airway obstruction following tooth extraction in hereditary angioedema. *J Oral Maxillofac Surg.* 1985;43:52-4.
- [27] Phillips KM, Glock M, Cohen SG. Hereditary angioedema: report of case. *Spec Care Dentist.* 1989;9:23-6.
- [28] Leimgruber A, Jacques WA, Spaeth PJ. Hereditary angioedema: uncomplicated maxillofacial surgery using short-term C1 inhibitor replacement therapy. *Inn Arch Allergy Immunol.* 1993;101:107-12.
- [29] Peled M, Ardekian L, Schnarch A, Laufer D. Preoperative prophylaxis for C1 esterase-inhibitor deficiency in patients undergoing oral surgery: a report of three cases. *Quintessence Int.* 1977;28:169-71.
- [30] Karlis V, Glickman RS, Stern R, Kinney L. Hereditary angioedema: case report and review of management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83:462-4.
- [31] Farkas H, Gyenyey L, Gidofalvy E, Fust G, Varga L. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57:404-8.
- [32] Webb MD, Hakimeh S, Holly LK. Management of children with hereditary angioedema: a report of two cases. *Pediatr Dent.* 2000;22:141-3.
- [33] Maeda S, Miyawaki T, Nombra S, Yagi T, Shimada M. Management of oral surgery in patients with hereditary or acquired angioedemas: review and case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96:540-3.

- [34] Rice S, Cochrane TJ, Millwaters M, Ali NT. Emergency management of upper airway angio-oedema after routine dental extraction in a patient with C1 esterase deficiency. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008;46:394–6.
- [35] Van Sickels NJ, Hunsaker RB, Van Sickels JE. Hereditary angioedema: treatment, management, and precautions in patients presenting for dental care. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;109:168–72.
- [36] Moraes RS, Vieira AS, Primo LG. Management of a dentigerous cyst in a child with hereditary angioedema. *J Dent Child (Chic)*. 2010;77:59–63.
- [37] Baccioglu Kavut A. A case of hereditary angioedema type II diagnosed in adult age by his first and life-threatening attack. *Allergy* 2011;66(Suppl. 94):320–481 (p. 431).
- [38] Senaratne KT, Cottrell AM, Prentice RI. Successful perioperative management of a patient with C1 esterase inhibitor deficiency with a novel bradykinin receptor B2 antagonist. *Anaesth Intens Care*. 2012;40:523–6.
- [39] Angeletti C, Angeletti PM, Mastrobuono F, Pilotti L, Ciccozzi A, Guetti C. BradykininB2 receptor antagonist off label use in short-term prophylaxis in hereditary angioedema. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27:653–9.
- [40] Narayanan A, Date RR, Birur S, Bhakta P, Srinivasan S. Anaesthesia management of a patient with hereditary angioedema with prophylactic administration of C1 esterase inhibitor: case report and literature review. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013;13:E467–71.
- [41] Sanuki T, Watanabe T, Kurata S, Ayuse T. Perioperative management of tooth extractions for a patient with hereditary angioedema. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72:2421.e1–3.
- [42] Forrest A, Milne N, Soon A. Hereditary angioedema: death after a dental extraction. *Aust Dent J*. 2016. doi:10.1111/adj.12447.
- [43] Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:629–37.
- [44] Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(1 Suppl 2):S30–40.
- [45] Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J*. 2012;5:182–99.
- [46] Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1491–3.



- [47] Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A, Keith P, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10:50.
- [48] Baeza ML, Caballero Molina T, Crespo Diz C, González-Quevedo, Guilarte Clavero M, Hernández Fernández de Rojas D, et al. Algorithm for diagnosis and treatment of hereditary angioedema as a tool for management. *Farm Hosp*. 2013;37:521–9. Erratum in: *Farm Hosp*. 2014;38:150.
- [49] Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2017;72:300–313.
- [50] Frank MM, Zuraw B, Banerji A, Bernstein JA, Craig T, Busse P, et al. Management of children with hereditary angioedema due to C1 Inhibitor deficiency. *Pediatrics*. 2016;138(5). pii: e20160575.
- [51] Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R, Obtulowicz K, Machnig T, Moldovan D, et al. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:54–60.
- [52] Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, Davis-Lorton M, Fitts D, Kalfus IN, et al. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. *J Pediatr*. 2013;162:1017–22, e1–2.
- [53] Frank MM. Update on preventive therapy (prophylaxis) of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32:17–21.
- [54] De Serres J, Groner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: a review. *Transfus Apher Sci*. 2003;29:247–54.
- [55] Terpstra FG, Kleijn M, Koenderman AH, Over J, van Engelenburg FA, Schuitemaker H, van't Wout AB. Viral safety of C1-inhibitor NF. *Biologicals*. 2007;35:173–81.
- [56] Riedl MA, Bygum A, Lumry W, Magerl M, Bernstein JA, Busse P, et al. Safety and usage of C1-inhibitor in hereditary angioedema: Berinert registry data. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:963–71.
- [57] Caballero Molina T, Pedrosa Delgado M, Gómez Traseira C. Hereditary angioedema. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:356–65.
- [58] Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the hereditary angioedema international working group. *Allergy*. 2014;69:602–16.
- [59] Hernández Fernández de Rojas D, Ibañez E, Longhurst H, Maurer M, Fabien V, Aberer W, et al. Treatment of HAE attacks in the icatibant outcome survey: an analysis of icatibant self-administration versus administration by health care professionals. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;167:21–8.

- [60] Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Zanichelli A, et al. Analysis of characteristics associated with reinjection of icatibant: results from the icatibant outcome survey. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36:399–406. Erratum in: *Allergy Asthma Proc.* 2015;36:511.
- [61] Zanichelli A, Maurer M, Aberer W, Caballero T, Longhurst H, Bouillet L, et al. Long-term safety of icatibant treatment of patients with angioedema in real-world clinical practice. *Allergy.* 2016. doi:10.1111/all.13103.
- [62] Marqués L, Domingo D, Maravall FJ, Clotet J. Short-term prophylactic treatment of hereditary angioedema with icatibant. *Allergy.* 2010;65:137–8.
- [63] Angeletti C, Angeletti PM, Mastrobuono F, Pilotti L, Ciccozzi A, Guetti C. Bradykinin B2 receptor antagonist off label use in short-term prophylaxis in hereditary angioedema. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014;27:653–9.
- [64] Bernstein JA. Managing hereditary angioedema patients undergoing otolaryngeal procedures. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(6):522–7. doi:10.2500/ajra.2013.27.3964.
- [65] Turner MD, Oughourli A, Heaney K, Selvaggi T. Use of recombinant plasma kallikrein inhibitor in hereditary angioedema: a case report and review of the management of the disorder. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:1553–6.
- [66] Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2016. doi:10.1111/all.13001.
- [67] Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:308–20.
- [68] Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, Cabañas R. Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review. *Int J Womens Health.* 2014;6:839–48.
- [69] Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet.* 2012;379(9814):474–81.
- [70] Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114: S51–131.
- [71] Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112:58–64.
- [72] Aygören-Pürsün E, Martinez Saguer I, Kreuz W, Klingebiel T, Schwabe D. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II--the natural history. *Allergy.* 2013;68:1034–9.

28 Urticaria and Angioedema

- [73] Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Nébenfuhrer Z, Temesszentandrás G, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor--a long-term survey. *Allergy* 2012;67:1586–93.
- [74] Zuraw B, Bersntein J, Lang D. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibito-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1491–3.



## (IX) Anexos



## **(IX.a) Anexo I: Documentos de aprobación de Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC)**







#### INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D<sup>a</sup> Almudena Castro Conde, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de la investigadora Teresa Caballero Molina del Servicio de Alergia del Hospital General del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado 'REVISIÓN RETROSPECTIVA DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE UNA MUESTRA DE PACIENTES CON ANGIOEDEMA', versión 1 de 16 de Diciembre de 2013, código HULP: PI-1654,

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para mantener la confidencialidad de los datos de carácter personal de los sujetos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por la Dra. Teresa Caballero Molina del Servicio de Alergia del Hospital General del Hospital Universitario "La Paz", como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 5 de marzo de 2013

Firmado: D<sup>a</sup> Almudena Castro Conde



**Área de Gestión Integrada de Salud de Talavera de la Reina**  
**INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Virginia Arroyo Pineda, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Área Integrada de Salud de Talavera de la Reina,

**CERTIFICA**

Que este Comité, en la reunión celebrada el 15 de noviembre de 2.016, ha evaluado la propuesta referida al estudio:

- **Título:** Eficacia y seguridad de la profilaxis a corto plazo con andrógenos atenuados y/o concentrado plasmático de C1 Inhibidor (pdhC1INH) en la realización de procedimientos odontoestomatológicos en pacientes con angioedema hereditario (AEH) por déficit de la Proteína C1 Inhibidor Esterasa (C1-INH) funcionalmente activa.
- **Código CEIC:** 29/2016.
- **Tipo de estudio:** Encuesta on line.
- **Promotor:** No tiene.
- **Investigadores en el área:** Principal: Jesús Jurado Palomo (Sº Alergología).

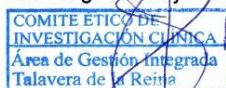
Considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del proyecto en relación con los objetivos del mismo.
- Que la capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que no interfiere los postulados éticos y respeta los derechos fundamentales de la persona.

Este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Talavera de la Reina, a 16 de noviembre de 2.016.

Fdo: Virginia Arroyo Pineda.



Secretaria del CEIC



**Área de Gestión Integrada de Salud de Talavera de la Reina**  
**INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Virginia Arroyo Pineda, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Área Integrada de Salud de Talavera de la Reina, hace constar que:

- En la reunión celebrada el 15 de noviembre de 2016 se decidió emitir el informe favorable correspondiente al estudio indicado en la página anterior.
- En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente para que la decisión del citado CEIC sea válida.
- La composición del CEIC que evaluó el ensayo fue la siguiente:

Presidenta	<b>Julia Díez Izquierdo</b> Esp. Cirugía General y Ap. Digestivo – Hosp. Ntra. Sra. Prado
Vicepresidente	<b>Antonio Villar Ramos</b> Ldo. Derecho - Hospital Ntra Sra del Prado
Secretaria	<b>Virginia Arroyo Pineda</b> Farmacéutica de A. Primaria - Hospital Ntra. Sra. del Prado
Vocales	<b>Carlos Fernández Hernández</b> Apoyo administrativo - Hospital Ntra Sra del Prado <b>Mª Antonia Berrocal Javato</b> Farmacéutica Sº Farmacia Hospitalario - Hosp Ntra Sra. Prado <b>Begoña Polonio López</b> Psicóloga - Decana de la Univ. de Castilla-La Mancha <b>Esperanza Segura Molina</b> Farmacóloga - Unidad de Apoyo a la Investigación Área de Gestión Sanitaria Norte de Cádiz <b>Jaime González González</b> Esp. MFYC - Centro de Salud Santa Olalla <b>Sofía Muro Ferrero</b> Enfermera - Hospital Ntra. Sra. del Prado <b>Álvaro Moreno Ancillo</b> Esp. Alergología – Hospital Ntra. Sra. del Prado <b>Roberto Rodríguez Fernández</b> Esp. Cirugía General y Ap. Digestivo – Hosp. Ntra. Sra. Prado <b>L. Roxana Tuesta Reina</b> Técnico de Salud - Hospital Ntra. Sra. del Prado <b>Nazaret Ugalde Fernández</b> Esp. Hematología – Hospital Ntra. Sra. del Prado


Lo que firmo en Talavera de la Reina, a 16 de noviembre de 2016.

Fdo. Virginia Arroyo Pineda

COMITE ETICO DE  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
Área de Gestión Integrada  
Talavera de la Reina  
Secretaria del CEIC


## (IX.b) Anexo II: Hoja de recogida de datos



 <b>Hospital Universitario La Paz</b> <b>Servicio de Alergología</b>	<b>Eficacia y seguridad de la profilaxis a corto plazo con Andrógenos Atenuados (AA) y/o Concentrado Plasmático derivado de Humanos de C1 Inhibidor (pdhC1INH) en la realización de Procedimientos odontostomatológicos, maxilofaciales y otorrinolaringológicos (POEMOs) en pacientes con Angioedema Hereditario por déficit de la Proteína C1 Inhibidor Esterasa funcionalmente activa (AEH-C1-INH)</b>	<b>Sujeto Número:</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		<b>Iniciales del Sujeto:</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>


Criterios de Inclusión		
	Yes (Si)	No (No)
Paciente con angioedema hereditario (AEH) por déficit del Inhibidor de la C1 Esterasa (AEH-C1-INH), incluyendo tanto tipo I como tipo II.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paciente que requiriese cualquier procedimiento odontostomatológico, maxilofacial u otorrinolaringológico (POEMO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paciente con edad mayor a 7 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paciente seguidos en el Hospital Universitario La Paz de Madrid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paciente sometido a POEMO entre febrero de 1996 y febrero de 2009	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Criterios de Exclusión		
	Yes (Si)	No (No)
Paciente con angioedema adquirido (AEA) por déficit del Inhibidor de la C1 Esterasa (AEA-C1-INH).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paciente con angioedema hereditario por mutación conocida del Factor XII de la coagulación (AEH-FXII).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paciente con angioedema asociado a estrógenos sin mutación conocida en Factor XII con funcionalidad normal del C1INH.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes con angioedema desencadenado por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes con cualquier tipo de angioedema que se haya demostrado una correcta funcionalidad de C1INH.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes que estuvieran tomando agentes antifibrinolíticos como tratamiento de mantenimiento o profilaxis a largo plazo de ataques de angioedema, ya fueran de forma aislada o en combinación con AA.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes que hayan recibido icatibant en los 6 meses previos a la realización del procedimiento odontostomatológico.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes que aun cuando hayan sido diagnosticados de AEH hayan estado bajo los efectos de fármacos IECAs o ARA-II.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paciente sometido a POEMO antes de febrero de 1996 o después de febrero de 2009.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes menores de 7 años de edad.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Page (página): 1</b>		




 <p>Hospital Universitario La Paz Servicio de Alergología</p>	<p>Eficacia y seguridad de la profilaxis a corto plazo con Andrógenos Atenuados (AA) y/o Concentrado Plasmático derivado de Humanos de C1 Inhibidor (pdhC1INH) en la realización de Procedimientos odontoestomatológicos, maxilofaciales y otorrinolaringológicos (POEMOs) en pacientes con Angioedema Hereditario por déficit de la Proteína C1 Inhibidor Esterasa funcionalmente activa (AEH-C1-INH)</p>	<p>Subject No: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p>
		<p>Subject Initials: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p>

<p><b>Datos demográficos</b></p>	
<p>Fecha de nacimiento: <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Género: <input type="checkbox"/> M = masculino <input type="checkbox"/> F = femenino</p>	
<p>Tipo de Angioedema Hereditario: <input type="checkbox"/> Tipo I (AEH-C1INH Tipo I) <input type="checkbox"/> Tipo II (AEH-C1INH Tipo II)</p>	
<p>¿Se realizó anteriormente algún POEMO? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Fecha de realización: <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p>	
<p>¿Tuvo algún episodio de AE en ese POEMO? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Edad (en la fecha de POE): <input type="text"/> <input type="text"/> años</p>	
<p>¿Recuerda haber padecido algún episodio de AE durante la realización de algún POE? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>Número POEMO: <input type="text"/> <input type="text"/> Fecha realización POEMO: <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Edad (fecha POEMO): <input type="text"/> <input type="text"/> años</p>	
<p>¿Estaba con algún tratamiento de mantenimiento (profilaxis a largo plazo)? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>En caso afirmativo, ¿cuál era el tratamiento de mantenimiento (profilaxis a largo plazo)?</p> <p><input type="checkbox"/> Andrógenos atenuados (AA)</p> <p><input type="checkbox"/> Antifibrinolíticos</p> <p><input type="checkbox"/> Terapia de reemplazo de actividad de C1INH con derivados plasmáticos (Berinert-P® o Cinryze®)</p> <p><input type="checkbox"/> Terapia de reemplazo de actividad de C1INH con producto recombinante (Rhucin®/Ruconest®)</p>	<p>En caso de estar bajo tratamiento de mantenimiento (profilaxis a largo plazo) con AA, ¿con cuál de ellos estaba?</p> <p><input type="checkbox"/> oxandrolona</p> <p><input type="checkbox"/> estanozolol</p> <p><input type="checkbox"/> danazol</p> <p><input type="checkbox"/> una combinación de ellos</p>
<p>Page (página): 2</p>	



 <p><b>Hospital Universitario La Paz</b> Servicio de Alergología</p>	<p>Eficacia y seguridad de la profilaxis a corto plazo con Andrógenos Atenuados (AA) y/o Concentrado Plasmático derivado de Humanos de C1 Inhibidor (pdhC1INH) en la realización de Procedimientos odontoestomatológicos en pacientes con Angioedema Hereditario por déficit de la Proteína C1 Inhibidor Esterasa funcionalmente activa (AEH-C1-INH)</p>	<p>Subject No: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Subject Initials: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p>										
<p>En caso de estar bajo tratamiento de mantenimiento (profilaxis a largo plazo) con estanozolol, ¿qué dosis diaria recibía?</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg / 24 horas</p>	<p>En caso de estar bajo tratamiento de mantenimiento (profilaxis a largo plazo) con antifibrinolíticos ¿con cuál de ellos estaba?</p> <p><input type="checkbox"/> ácido tranexámico</p>											
<p>En caso de estar bajo tratamiento de mantenimiento (profilaxis a largo plazo) con danazol, ¿qué dosis diaria recibía?</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg / 24 horas</p>	<p><input type="checkbox"/> ácido épsilon-amino-caproico (EACA)</p> <p><input type="checkbox"/> una combinación de ellos</p>											
<p>¿Estaba bajo tratamiento de mantenimiento (profilaxis a largo plazo) con una combinación de AA y antifibrinolíticos pre-POEMO?</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p>												
<p>¿Se aumentó la dosis de AA y/o antifibrinolíticos (profilaxis a corto plazo) pre-POEMO?</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p>												
<p>A continuación, especifique la dosis final (tras incremento) de AA y/o antifibrinolíticos (profilaxis a corto plazo) pre-POEMO:</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> oxandrolona</td> <td><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg / 24 horas</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> estanozolol</td> <td><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg / 24 horas</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> danazol</td> <td><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg / 24 horas</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> ácido tranexámico</td> <td><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg / 24 horas</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> ácido épsilon-amino-caproico (EACA)</td> <td><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg / 24 horas</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/> oxandrolona	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg / 24 horas	<input type="checkbox"/> estanozolol	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg / 24 horas	<input type="checkbox"/> danazol	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg / 24 horas	<input type="checkbox"/> ácido tranexámico	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg / 24 horas	<input type="checkbox"/> ácido épsilon-amino-caproico (EACA)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg / 24 horas
<input type="checkbox"/> oxandrolona	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg / 24 horas											
<input type="checkbox"/> estanozolol	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg / 24 horas											
<input type="checkbox"/> danazol	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg / 24 horas											
<input type="checkbox"/> ácido tranexámico	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg / 24 horas											
<input type="checkbox"/> ácido épsilon-amino-caproico (EACA)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg / 24 horas											
<p>Page (página): 3</p>												

 <p><b>Hospital Universitario La Paz</b> Servicio de Alergología</p>	<p><b>Eficacia y seguridad de la profilaxis a corto plazo con Andrógenos Atenuados (AA) y/o Concentrado Plasmático derivado de Humanos de C1 Inhibidor (pdhC1INH) en la realización de Procedimientos odontoestomatológicos en pacientes con Angioedema Hereditario por déficit de la Proteína C1 Inhibidor Esterasa funcionalmente activa (AEH-C1-INH)</b></p>	<p>Subject No: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Subject Initials: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p>
<p>¿Se introdujeron los AA y/o antifibrinolíticos (profilaxis a corto plazo) pre-POEMO? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p>		
<p><b>A continuación, especifique la dosis de introducción de AA y/o antifibrinolíticos (profilaxis a corto plazo) pre-POEMO:</b></p> <p><input type="checkbox"/> estanozolol <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg / 24 horas</p> <p><input type="checkbox"/> danazol <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg / 24 horas</p> <p><input type="checkbox"/> ácido tranexámico <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg / 24 horas</p> <p><input type="checkbox"/> ácido épsilon-amino-caproico (EACA) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg / 24 horas</p>		
<p>¿Se administró Terapia de reemplazo de actividad de C1INH con derivados plasmáticos (Berinert-P® o Cinryze®) pre-POEMO? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p>		
<p><b>En caso de recibir Berinert-P® pre-POEMO, ¿qué dosis recibió?</b></p> <p><input type="checkbox"/> 500 UI (1 vial)</p> <p><input type="checkbox"/> 1.000 UI (2 viales)</p> <p><input type="checkbox"/> 1.500 UI (3 viales)</p>	<p><b>En resumen:</b></p> <p>¿Estaba el paciente tomando algún tratamiento de mantenimiento (profilaxis a largo plazo) con AA y/o antifibrinolítico? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p> <p>¿Se incrementó la dosis de AA y/o antifibrinolíticos, o se introdujeron pre-POEMO? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p> <p>¿Se administró Terapia de reemplazo de actividad de C1INH con derivados plasmáticos (Berinert-P® o Cinryze®) pre-POEMO? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>Page (página): 4</p>		

 <b>Hospital Universitario La Paz</b> <b>Servicio de Alergología</b>	<b>Eficacia y seguridad de la profilaxis a corto plazo con Andrógenos Atenuados (AA) y/o Concentrado Plasmático derivado de Humanos de C1 Inhibidor (pdhC1INH) en la realización de Procedimientos odontostomatológicos en pacientes con Angioedema Hereditario por déficit de la Proteína C1 Inhibidor Esterasa funcionalmente activa (AEH-C1-INH)</b>	<b>Subject No:</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <b>Subject Initials:</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
---	---	--

**A continuación, en la siguiente tabla se expresan las diferentes combinaciones de profilaxis a corto plazo:**

		Posibilidades terapéuticas preprocedimiento odontostomatológico:		
		Profilaxis a largo plazo con AA y/o antifibrinolíticos	Incremento de dosis de AA y/o antifibrinolíticos	Administración de terapia de reemplazo de pdhC1INH
<b>Grupos</b>	1	NO	NO	NO
	2	NO	NO	SI
	3	NO	SI	NO
	4	NO	SI	SI
	5	SI	NO	NO
	6	SI	NO	SI
	7	SI	SI	NO
	8	SI	SI	SI

Según las respuestas a las tres últimas preguntas de la página anterior, ¿a qué grupo terapéutico pertenecería este paciente en el momento de la realización de este POEMO?

☐ Grupo 1  
 ☐ Grupo 2  
 ☐ Grupo 3  
 ☐ Grupo 4  
 ☐ Grupo 5  
 ☐ Grupo 6  
 ☐ Grupo 7  
 ☐ Grupo 8

Número POEMO:      Fecha realización POEMO:   /   /

Edad (en fecha de POEMO):   años


Describe brevemente en lo que consiste este POEMO:

.....

.....

.....

Page (página): 5

 <p><b>Hospital Universitario La Paz</b> Servicio de Alergología</p>	<p><b>Eficacia y seguridad de la profilaxis a corto plazo con Andrógenos Atenuados (AA) y/o Concentrado Plasmático derivado de Humanos de C1 Inhibidor (pdhC1INH) en la realización de Procedimientos odontoestomatológicos en pacientes con Angioedema Hereditario por déficit de la Proteína C1 Inhibidor Esterasa funcionalmente activa (AEH-C1-INH)</b></p>	<p>Subject No: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/></p> <p>Subject Initials: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/></p>
---	---	---

A continuación, en la siguiente tabla se expresan la forma de cálculo del Grado de actividad de la enfermedad en el último año previo al procedimiento odontológico. Son los criterios para evaluación de la gravedad de la enfermedad: Estos parámetros están determinados para el periodo de 1 año. La suma de las puntuaciones define la gravedad de la enfermedad para ese año.

GRAVEDAD DEL ATAQUE	PUNTUACIÓN
Ataque leve (molestia notificada, pero no trastorno de la actividad normal diaria)	0.5 para cada 24 horas
Ataque moderado (molestia suficiente para reducir o afectar la actividad normal diaria)	1 para cada 24 horas
Ataque grave (inhabilitación para el trabajo o para desempeñar la actividad diaria)	2 para cada 24 horas
<b>Necesidad de tratamiento:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento de emergencia: conservador, sustitutivo (C1-Inh, FFP).</li> <li>- Tratamiento de emergencia: invasivo (intubación, traqueotomía).</li> <li>- Profilaxis a largo plazo más de 6 meses.</li> <li>- Profilaxis a largo plazo de 3 a 6 meses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 cada vez</li> <li>- 25 cada vez</li> <li>- 25</li> <li>- 12.5</li> </ul>

Sumando puntuaciones, encuadraríamos al paciente en:

PUNTUACIÓN	CLASE	GRADO
> 30	1	Grave
21 – 30	2	Moderado
11 – 20	3	Leve
1 – 10	4	Mínimo
0	5	Asintomático


Hágalo revisando la historia clínica y entrevista con el paciente para su determinación.

Cuando tenga el resultado numérico final ¿cuál es la puntuación?    puntos, equivalentes a la clase

¿A qué grado de actividad de la enfermedad pertenece el paciente?

☐ Grave
 ☐ Moderado
 ☐ Leve
 ☐ Mínimo
 ☐ Asintomático

Page (página): 6

 <b>Hospital Universitario La Paz</b> <b>Servicio de Alergología</b>	<b>Eficacia y seguridad de la profilaxis a corto plazo con Andrógenos Atenuados (AA) y/o Concentrado Plasmático derivado de Humanos de C1 Inhibidor (pdhC1INH) en la realización de Procedimientos odontoestomatológicos en pacientes con Angioedema Hereditario por déficit de la Proteína C1 Inhibidor Esterasa funcionalmente activa (AEH-C1-INH)</b>	<b>Subject No:</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>  <b>Subject Initials:</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
---	--	--

A continuación, siguiendo el mismo procedimiento que en la página anterior para el cálculo, réstele la puntuación obtenida como consecuencia de haber estado el paciente con profilaxis a largo plazo. Tales puntuaciones se expresan en la siguiente tabla:

<b>Necesidad de tratamiento:</b> - Profilaxis a largo plazo más de 6 meses. - Profilaxis a largo plazo de 3 a 6 meses.	- 25 - 12.5
--	----------------

Sumando puntuaciones, encuadraríamos de nuevo al paciente en:

PUNTUACIÓN	CLASE	GRADO
> 30	1	Grave
21 – 30	2	Moderado
11 – 20	3	Leve
1 – 10	4	Mínimo
0	5	Asintomático

A este Score, lo denominaremos "SCORE MODIFICADO"

Cuando tenga el resultado numérico final ¿cuál es la puntuación?    puntos, equivalentes a la clase

¿A qué grado de actividad de la enfermedad pertenece el paciente?


☐ Grave   
 ☐ Moderado   
 ☐ Leve   
 ☐ Mínimo   
 ☐ Asintomático

**Firma (Signature):**

**Nombre y apellidos (Dr/Dra.):** \_\_\_\_\_ **Día:**   /   /

**Page (página): 7**

 <p><b>Hospital Universitario La Paz</b> Servicio de Alergología</p>	<p><b>Eficacia y seguridad de la profilaxis a corto plazo con Andrógenos Atenuados (AA) y/o Concentrado Plasmático derivado de Humanos de C1 Inhibidor (pdhC1INH) en la realización de Procedimientos odontoestomatológicos en pacientes con Angioedema Hereditario por déficit de la Proteína C1 Inhibidor Esterasa funcionalmente activa (AEH-C1-INH)</b></p>	<p>Subject No: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Subject Initials: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p>										
<p>A continuación, procederemos a recoger datos de la seguridad del tratamiento con AA, señalando la/s casilla/s correspondiente/s al tipo de fármaco utilizado en la columna de la izquierda, y señalando el/los efecto/s secundario/s que aparezcan reflejados en la historia clínica:</p>												
<table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/> oxandrolona</td> <td><input type="checkbox"/> Aumento de peso</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> estanozolol</td> <td><input type="checkbox"/> Crecimiento del vello</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> danazol</td> <td><input type="checkbox"/> Alteraciones menstruales</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Incremento de la masa muscular</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Otros: .....</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/> oxandrolona	<input type="checkbox"/> Aumento de peso	<input type="checkbox"/> estanozolol	<input type="checkbox"/> Crecimiento del vello	<input type="checkbox"/> danazol	<input type="checkbox"/> Alteraciones menstruales		<input type="checkbox"/> Incremento de la masa muscular		<input type="checkbox"/> Otros: .....
<input type="checkbox"/> oxandrolona	<input type="checkbox"/> Aumento de peso											
<input type="checkbox"/> estanozolol	<input type="checkbox"/> Crecimiento del vello											
<input type="checkbox"/> danazol	<input type="checkbox"/> Alteraciones menstruales											
	<input type="checkbox"/> Incremento de la masa muscular											
	<input type="checkbox"/> Otros: .....											
<p>A continuación, procederemos a recoger datos de la seguridad del tratamiento con pdhC1INH, señalando la/s casilla/s correspondiente/s, según los datos que aparezcan reflejados en la historia clínica: Haga clic en la casilla correspondiente en caso de resultado positivo antes de la administración de pdhC1INH pre-POEMO (en blanco, significa "resultado negativo")</p>												
<p><input type="checkbox"/> IgM VHA (CLIA)    <input type="checkbox"/> HBs Ag    <input type="checkbox"/> Anti-HB core    <input type="checkbox"/> VHC (ELISA)</p>												
<p>Haga clic en la casilla correspondiente en caso de resultado positivo después de la administración de pdhC1INH pre-POEMO (en blanco, significa "resultado negativo")</p>												
<p><input type="checkbox"/> IgM VHA (CLIA)    <input type="checkbox"/> HBs Ag    <input type="checkbox"/> Anti-HB core    <input type="checkbox"/> VHC (ELISA)</p>												
<p>Firma (Signature):</p> <p>Nombre y apellidos (Dr/Dra.): _____ Día: <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p>												
<p>Page (página): 8</p>												



## **(IX.c) Anexo III: Métodos: encuesta on line de riesgo quirúrgico de procedimientos**



Madrid, a 15 de Mayo de 2014.

Distinguido compañero:

Me permito solicitar tu atención y tu tiempo manifestándote, de antemano, mi gratitud por dedicármelos.

Como parte final de mis estudios de post-grado afronto como el Estudio **“EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA PROFILAXIS A CORTO PLAZO CON ANDRÓGENOS ATENUADOS Y/O CONCENTRADO PLASMÁTICO DE C1 INHIBIDOR (pdhC1INH) EN LA REALIZACIÓN DE PROCEDIMIENTOS ODONTOESTOMATOLÓGICOS EN PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO (AEH) POR DÉFICIT DE LA PROTEÍNA C1 INHIBIDOR ESTERASA (C1INH) FUNCIONALMENTE ACTIVA”** en la Universidad Autónoma de Madrid (UAM).

Por esta razón necesito tu colaboración contestando el cuestionario que, a continuación, te presento. Consta de bloques de preguntas donde se describen los diferentes procedimientos odontoestomatológicos, maxilofaciales y otorrinolaringológicos (POEMOs). En cada fila se pide realizar una cruz en una de las siguientes tres columnas según opine que el POE tiene un riesgo mínimo, intermedio o máximo de desarrollo de angioedema (AE) de localización faríngea y/o laríngea. Cada columna es excluyente de las otras dos, es decir, sólo se podrá clasificar en “un tipo de riesgo” cada POEMO.

El cuestionario es anónimo, pretende conocer opiniones reales, no juzgarlas. Te ruego seas sincero al cumplimentarlo. Aunque entiendo que en algunas preguntas será difícil, tendrás que optar por aquella respuesta que más se adapte a tu opinión.

Termino como empecé, agradeciendo una vez más tu ayuda.

Jesús Jurado Palomo  
Servicio de Alergología  
Hospital Universitario La Paz, Madrid  
Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Paz (IdiPaz), Madrid, y  
Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina (Toledo)

El término “angioedema” (AE) se define como una hinchazón localizada y transitoria subcutánea y/o submucosa (pudiendo afectar a los tractos gastrointestinal, respiratorio o genitourinario). Se produce cuando existe vasodilatación con el consiguiente aumento de la permeabilidad capilar con extravasación de líquidos al espacio intersticial. Se han descrito una gran variedad de mediadores de la inflamación que pueden conllevar a este proceso, tales como histamina, prostaglandinas, leucotrienos y bradicinina (BK).

La deficiencia del Inhibidor de la C1 Esterasa (C1INH) se caracteriza por un aumento local transitorio de BK y por episodios de AE recurrentes, circunscritos, no pruriginosos, de localización submucosa o subcutánea en la piel y el tracto respiratorio, gastrointestinal o genitourinario. Los ataques de AE pueden ser provocados por aumento de estrógenos, traumatismos, infecciones o estrés.

Clásicamente se tiende a diferenciar dos tipos principales de AE por déficit de C1INH: hereditario (AEH-C1INH) y adquirido (AEA). A su vez, se han descrito dos tipos de AEH; en los pacientes con el tipo I (85%) se encuentra una disminución de C1INH antigénico (dando consecuentemente una disminución de la actividad funcional); en el tipo II (15%) se caracteriza por unos niveles de C1INH normales o incrementados con una disminución de C1INH funcional (al ser la molécula disfuncional). En el subtipo adquirido, se caracteriza por niveles bajos de C1INH ya sea antigénico y/o funcional, asociándose en la mayoría de casos con enfermedades linfoproliferativas de la línea celular B.

El AEH-C1INH es una enfermedad genética de carácter autosómico dominante caracterizada por una deficiencia de la proteína del Inhibidor de la C1 esterasa (C1 inhibidor) funcionalmente activa. Inicialmente se creía que afectaba con una frecuencia de entre 1 individuo por cada 10.000 a 150.000 personas, pero al ser una enfermedad rara hace que cualquier estimación de prevalencia sea difícil de precisar, lo que podría afectar a 2.000-30.000 personas en EE.UU. Existen un registro de pacientes en España donde la prevalencia mínima es de 1,09 por 100.000 habitantes, mientras que otro registro en Noruega la cifra en 1,75 por cada 100.000 habitantes. Los retrasos en el diagnóstico (promedio 13,1 años en el estudio español) junto con la posibilidad de un diagnóstico erróneo y la falta de reconocimiento de la enfermedad puede significar que la prevalencia real puede ser mayor que lo que las estimaciones sugieren. Hasta la fecha, ningún estudio ha demostrado diferencias en la prevalencia entre grupos étnicos.

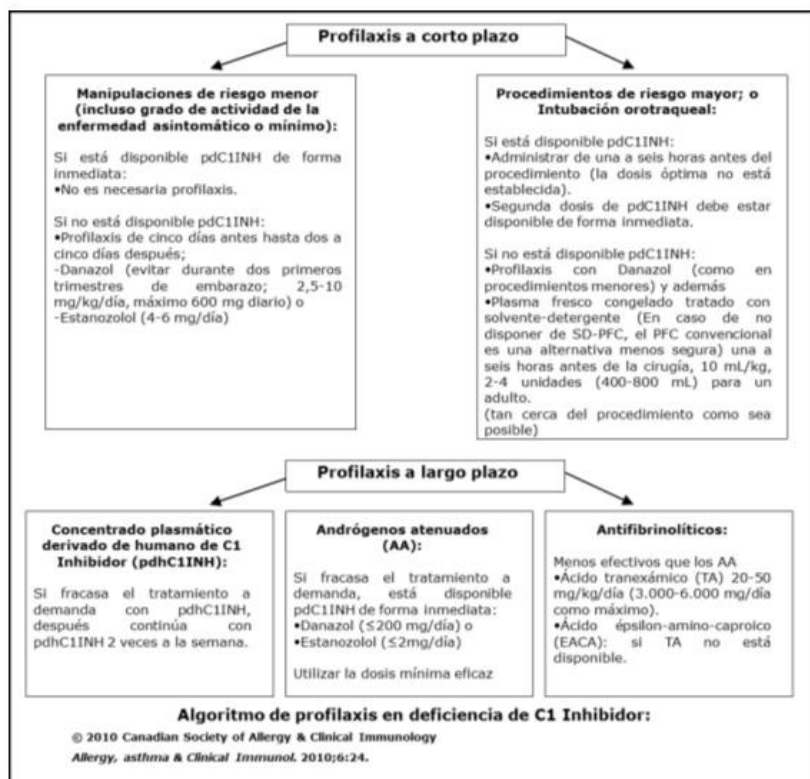
Los microtraumatismos pueden precipitar la aparición de ataques agudos de AE, y por esta razón, los procedimientos odontoestomatológicos, maxilofaciales y otorrinolaringológicos (POEMOs) conllevan un alto riesgo de desencadenarlos, y como consecuencia de su localización corporal, un incremento del riesgo de muerte por asfixia.

A la hora del diagnóstico del este tipo de AE podemos guiarnos de hallazgos familiares,

clínicos (síntomas y/o signos) y de laboratorio (ya sea analítico y/o genético-molecular). En caso de afectación cutánea periférica, se deberán objetivar signos de AE periférico (en extremidades, tronco o genitales) o cara/cuello; no eritematoso, no pruriginoso, sin aumento de temperatura. La sintomatología de la afectación abdominal se caracteriza por la presencia de dolor abdominal cólico recurrente, distensión abdominal, con o sin náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea, hipotensión ortostática, deshidratación, shock hipovolémico y aumento del diámetro de cintura habitual; debiendo realizarse un diagnóstico diferencial con abdomen agudo. Por último, en caso de afectación de la vía aérea superior (caso que nos ocupa especialmente y que será desarrollado en apartados posteriores), se caracteriza por la sensación de ocupación faríngea, disfagia, cambio del tono de la voz, estridor, disnea, edema faringolaríngeo, obstrucción vías respiratorias superiores y/o asfixia. El episodio agudo de AE que no responde a dosis de metilprednisolona  $\geq 1$  mg/kg (u otros glucocorticoesteroides a dosis equipotentes) y/o antihistamínicos intravenosos y/o adrenalina intramuscular.

En el pasado, sin un tratamiento adecuado, la mortalidad global después de cirugía dental era del 30-40%. Este riesgo estaba aumentado también porque un gran número de POEMOs se han llevado a cabo incluso antes de ser diagnosticados los pacientes. Esta patología no responde al tratamiento habitual con antihistamínicos, glucocorticoides ni adrenalina. La disponibilidad de concentrado plasmático de C1 Inhibidor humano (pdhC1INH), y un mayor conocimiento del manejo en la profilaxis preprocedimiento han hecho que los episodios de AE de localización faringo-laríngea y muerte por asfixia se redujeran (como ha sido notificado en los últimos años).

En un Consenso Internacional publicado en Allergy, Asthma and Clinical Immunology (publicación oficial de la Sociedad Canadiense de Alergia e Inmunología Clínica) del año 2010, se realizó la distinción entre los dos tipos de profilaxis; a corto plazo y a largo plazo antes del POEMOs. En aquellos procedimientos que impliquen un riesgo mayor o IOT donde el pdhC1INH está disponible, establece un período de una a seis horas antes del procedimiento donde la terapia de reemplazo debe ser administrada. Como en los anteriores consensos, sólo distingue entre procedimientos de riesgo menor o mayor, no considerando el “riesgo intermedio”. En cuanto a la profilaxis a largo plazo, se establecen tres grupos farmacológicos: pdhC1INH, AA y antifibrinolíticos. Cabe destacar que en las recomendaciones para la administración de pdhC1INH se dice: “si fracasa el tratamiento a demanda con pdhC1INH, después continuaremos con pdhC1INH 2 veces a la semana. Destacar que esta dosis semanal debe ser reajustada en cada paciente de forma individualizada como en la paciente descrita.



Algoritmo de profilaxis en deficiencia de C1 Inhibidor del Consenso Internacional del año 2010.

Actualmente no existe una clasificación del riesgo quirúrgico en grados (mínimo, intermedio o máximo) para el desarrollo de AE de localización faríngea y/o laríngea considerando los diferentes tipos de POEs. Es por esto por lo que te pido tu colaboración en esta encuesta a la hora de clasificar de forma personal el riesgo quirúrgico teórico que a su parecer pudiera derivarse en su realización.

Se presentan a continuación una serie de POEMOs, basándonos en la descripción del “CÓDIGO DE TRATAMIENTOS, ACTOS DENTALES Y NOMENCLÁTOR” del Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España publicado en mayo de 2006), aunque con posterior ampliación a otros tratados de Cirugía Oral y Maxilofacial. En primer lugar, se trata de clasificar en riesgo mínimo, intermedio o máximo de desarrollo de AE



de localización faríngea y/o laríngea en un paciente sin patología objetivable con un estado de salud cercano a la normalidad que atienda en su labor asistencial diaria, es decir, un paciente sin AE por déficit de C1INH.

Debido a lo heterogéneo de los conocimientos de las diferentes especialidades a las que está dirigida la presente encuesta (odontología, cirugía maxilofacial, otorrinolaringología, inmunología, alergología, etc) se ha creído conveniente incluir una columna de "No sé / no contesto" (NS / NC) en cada ítem.

Para cualquier aclaración sobre cualquier aspecto de dicha encuesta, pueden ponerse en contacto en la dirección de correo electrónico: [info@inmunosalud.es](mailto:info@inmunosalud.es)

Principio del formulario

**ENCUESTA:**

**¿Cuántos años hace que terminó la especialidad?\***

- ☐ 0-5 años
- ☐ 6-10 años
- ☐ 11-15 años
- ☐ 16-20 años
- ☐ 21-25 años
- ☐ Más de 25 años

**¿Cuál es su especialidad?\***

- ☐ Odontología
- ☐ Cirugía Oral y Maxilofacial



☐ Otorrinolaringología

☐ Alergología

☐ Inmunología

☐ Medicina Familiar y Comunitaria

☐ Urgencias y Emergencias

☐ Anestesiología y Reanimación

☐ Medicina Interna

☐ Neumología

☐ Pediatría

☐ Medicina Intensiva

☐ Aparato Digestivo

**¿Conoce el angioedema hereditario por déficit de C1 Inhibidor?\***

☐ Sí

☐ No

**¿Ha tratado usted personalmente a algún paciente con angioedema hereditario por déficit de C1 Inhibidor?\***

☐ Sí

☐ No

**\*NOTA:** Estas cuatro preguntas necesitan una contestación sin la cual no puede pasar a la siguiente parte.

**CLASIFICACIÓN DE RIESGO QUIRÚRGICO DE DIFERENTES PROCEDIMIENTOS ODONTOESTOMATOLÓGICOS y DE CIRUGÍA ORAL/MAXILOFACIAL Y OTORRINOLARINGOLÓGICA EN PACIENTES SIN PATOLOGÍA OBJETIVABLE CON UN ESTADO DE SALUD CERCANO A LA NORMALIDAD QUE ATIENDA EN SU LABOR ASISTENCIAL DIARIA, ES DECIR, PACIENTES SIN ANGIOEDEMA HEREDITARIO POR DÉFICIT DE C1 INHIBIDOR.**

Marque una "X" en la casilla de la columna que usted considere como más correcta:

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
<b>Infiltración de anestesia local</b>				
• Mucosa: anestesia tópica.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Submucosa: anestesia más superficial obtenida por punción e infiltración.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Subperióstica: el anestésico local se deposita entre el periostio y la cortical del maxilar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Intraósea: el anestésico local se deposita en el espesor de la medular del hueso maxilar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Intraligamentosa: el anestésico local se deposita en el espacio periodontal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Intrapulpar: el anestésico local se deposita dentro de la cámara pulpar o del conducto radicular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Infiltración de anestesia troncular a nivel nervio alveolar inferior o bucal: se deposita el líquido anestésico lo más próximo a la espina de Spix (lingula mandibularis), zona en la que el nervio dentario está a punto de emerger del hueso; con ello el anestésico local "baña" totalmente el tronco nervioso para que el efecto sea máximo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Toma de impresiones dentales:</b> La impresión dental es una técnica utilizada para copiar o reproducir en negativo, las formas de las piezas dentarias y demás tejidos bucales.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Obturación dental:</b> La obturación dental es lo que comúnmente se conoce como "empaste", es				

decir, la limpieza de la cavidad resultante de una caries y posterior relleno con algún material.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pulpectomía:</b> Es la técnica de eliminación de forma completa la pulpa dental y constituye una de las fases de la terapia endodóntica.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Instrumentación de conductos radiculares.</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Limpieza de boca</b> mediante "tartrectomía" o descontaminación periodontal consiste en la eliminación de la placa bacteriana y de cálculos supra- y sub-gingivales, mediante instrumentos vibratorios sónicos y ultrasónicos, y mediante instrumentos manuales, con la finalidad de permitir una evaluación diagnóstica correcta.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Tallado coronal selectivo:</b> procedimiento mediante el cual se realiza un desgaste específico de determinadas zonas de los dientes, esto se realiza mediante un patrón previamente establecido que tiene el objetivo de mejorar el equilibrio oclusal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Colocación de coronas:</b> Las denominadas "coronas de recubrimiento total" son restauraciones a modo de funda o cofia que cubre por completo, ya sea de forma temporal o definitiva, la corona natural del diente anterior o posterior previamente alterado (cariado, fracturado, etc) que ya ha sido tallado previamente. Por el contrario, las "coronas de recubrimiento parcial" se corresponderían a casos similares en los que no se recubre de forma completa la corona. Se hace por tanto preciso diferenciar entre "temporal" o "definitiva". Las "coronas provisionales" se utilizan como una restauración temporal con una duración de al menos seis meses, tiempo necesario para terminar el tratamiento con otros procedimientos definitivos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Colocación de prótesis:</b> La "prótesis fija convencional" o "dentosoportada" está constituida por pilares retenedores (por lo general, coronas de recubrimiento total) y puentes (piezas intermedias). Los "púnticos" o "puentes" de una prótesis parcial fija es la parte intermedia entre los elementos de sostén o de retención (que asientan en los dientes-pilares preparados del paciente) de una prótesis fija.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Colocación de implante osteointegrado:</b> se define "implante osteointegrado" como aquel elemento artificial colocado en el hueso maxilar con la finalidad de reemplazar dientes naturales perdidos. Supone la unión directa, tanto funcional como estructural entre hueso vivo y superficie del implante sometido a carga. Su colocación cabe dividirla en cuatro fases o tiempos:					
• Primer tiempo de actuación quirúrgico: previo a la inserción de las fijaciones intraóseas,					

consiste en la inserción del implante conservando la esterilidad, con el fresado cuidadoso, sin contaminación que conserve la estabilidad inicial del implante.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Segundo tiempo de actuación quirúrgico: durante la cirugía de inserción de los implantes ("primera fase quirúrgica"). Tiene lugar una vez que ha transcurrido un tiempo, el necesario que puede llegar a ser meses, para que se produzca la osteointegración; en ella de procede a la conexión de los pilares transeptitales. Una vez realizada la cicatrización, es cuando el implante está preparado para iniciar la colocación de la prótesis.</li> <li>Tercer tiempo de actuación quirúrgico: durante la cirugía de conexión de los pilares transeptitales ("segunda cirugía"), actuando sobre los tejidos periimplantarios.</li> <li>Cuarto tiempo de actuación quirúrgico: procedimientos llevados a cabo en la fase de mantenimiento. La prevención de mucositis y periimplantitis se basa en el control de la placa, la monitorización de tejidos periimplantarios y tratamientos que permitan una higiene oral, especialmente en el entorno periimplantario (banda de mucosa queratinizada y profundidad del surco periimplantario).</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Colocación de dispositivos ortodóncicos a nivel dentario y sellados dentarios.</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Exodoncia:</b> significa "extracción dentaria" (incluyendo la colocación de sutura si es necesaria y su retirada). Aunque no aparezca en el nomenclador la localización, si pediría que el riesgo quirúrgico se dividiese según el tipo de diente, ya que creo que puede ser un factor importante la proximidad a la faringe para el desarrollo de AE.					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Incisivos: forma de pala aplanada de adelante atrás con borde cortado a bisel; función de corte de alimentos; número de cuatro en cada arcada (en total, hay ocho, que poseen la característica de ser unirradiculares).</li> <li>Caninos (o colmillos): forma cónica acabada en punta; función de desgarrar de alimentos; número de dos en cada maxilar (en total, hay cuatro, que poseen la característica de ser unirradiculares).</li> <li>Premolares (o bicúspides): forma cuboidea con dos tubérculos en la cara masticatoria; número de cuatro en cada arcada (en total, hay ocho, que por regla general poseen la característica de ser unirradiculares).</li> <li>Molares: forma cuboidea con cuatro o cinco tubérculos con amplia superficie de molienda en la cara masticatoria; número de seis en cada arcada (en total, hay doce, donde los de la arcada</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

inferior poseen la característica de tener dos raíces, y los de la arcada superior poseen tres raíces).					
<b>Exodoncia de dientes incluidos.</b> Consiste en la exodoncia dental cuya corona está totalmente cubierta por tejido óseo que requiere la resección de dicha cubierta. Se adhieren factores propios de una complicación como; posición anormal del diente, disecación de un nervio o fenestración del seno maxilar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Procedimientos que implican levantamiento de colgajo mucoperiostico:</b> Cuando se levanta un colgajo mucoperiostico se expone el hueso maxilar, y en la mayor parte de las técnicas de cirugía bucal debe efectuarse el corte o la exéresis ósea, con el fin de eliminar o retinar el hueso que cubre el objeto de la intervención quirúrgica. Así pues podemos realizar:					
• Osteotomía: Corte o sección del hueso.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Osteotomía: Eliminación o exéresis del hueso.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Procedimientos en los que existe osteotomía u odontosección.</b> El término "osteotomía" engloba a la extirpación de excesos de tejido óseo tales como torus, exóstosis e hipertrofias óseas. Si pudiéramos dividirlo en fases quirúrgicas serían las siguientes por orden de realización: a) anestesia; b) incisión y despegamiento de colgajo; c) extirpación de hueso (osteotomía propiamente dicha); d) reposición del colgajo y sutura; y e) eliminación de la sutura. Hagamos ahora una definición de los diferentes excesos de tejido óseo subsidiarios de esta técnica:					
• La eliminación de exóstosis lateral es la extirpación de tejido óseo exagerado que asienta en la superficie vestibular (extema) del maxilar (exóstosis lateral maxilar) o de la mandíbula (exóstosis lateral mandibular).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• La osteotomía de "torus palatino" constituye la extirpación de una hipertrofia de tejido óseo en el centro del paladar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• La osteotomía de "torus mandibular" se refiere a la extirpación de una hipertrofia de tejido óseo en la superficie lingual y lateral de la rama horizontal mandibular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• La reducción quirúrgica de la tuberosidad ósea maxilar (por detrás del último molar superior) constituye otra forma de "osteotomía".	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• La sequestrectomía (extirpación de fragmento de hueso necrótico desprendido) constituye otra forma de "osteotomía".	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



La <b>endodoncia</b> consiste en: la limpieza del sistema de conductos radiculares (microorganismos, tejido necrótico, etc) persiguiendo la más asepsia posible; la obturación tridimensional del conducto radicular en tamaño y forma adecuados; la consecución del sellado del tercio apical y del resto del conducto, y la consecución del cierre biológico a nivel histológico a largo plazo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Cirugía periodontal sin elevación de colgajo mucoperióstico:</b> Dentro de este subapartado se englobarían aquellos procedimientos quirúrgicos pero sin elevación de colgajo, ya que éste podría producir un mayor riesgo de desarrollo de AE.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Extracción de torus.</b> Dentro de las exostosis orales no encontramos con los “torus”, que no es otra cosa que el “aumento de tejido óseo que no constituye un tumor” cuyo aspecto clínico suele ser el de una protuberancia recubierta por mucosa de aspecto normal, que puede afectarse por estímulos mecánicos. Pueden dividirse en: <ul style="list-style-type: none"> <li>• La osteotomía de “torus palatino” constituye la extracción de una hipertrofia de tejido óseo en el centro del paladar.</li> <li>• La osteotomía de “torus mandibular” se refiere a la extracción de una hipertrofia de tejido óseo en la superficie lingual y lateral de la rama horizontal.</li> </ul> <b>Extracción de épulis.</b> El concepto de “épulis” podría ser definido clínicamente como “un crecimiento anormal, circunscrito y de evolución crónica, localizado en la encía o cerca del reborde alveolar”, aunque también ha sido definido como “una tumoración inflamatoria crónica, granulomatosa, sobre la encía y en dependencia con el periestio o el periodonto”. <b>Extracción de quistes de retención mucosos.</b> Los quistes de retención mucosa son lesiones frecuentes de la mucosa oral que involucran principalmente glándulas salivares menores. Los quistes de retención mucosa se pueden clasificar según su localización en: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucocèle superficial: no requiere tratamiento aunque algunos autores plantean el láser como una alternativa.</li> <li>• Quiste de retención mucosa del seno maxilar: si son sintomáticos se tratan por punción y aspiración, aunque del 6% al 23% se rompen espontáneamente sin llegar a necesitar tratamiento. La endoscopia nasal rígida y la endoscopia funcional son métodos conservadores.</li> <li>• Quiste de retención mucosa del seno frontal: se emplean técnicas quirúrgicas con craneotomías para la extracción del quiste y del tejido subyacente; incluso puede ser necesario el drenaje de los conductos nasofrontales. Este procedimiento sería considerado más bien como de “triqueteo alto o elevado”.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<ul style="list-style-type: none"> <li>Quiste de retención mucosa de las glándulas salivares menores: su tratamiento es la excisión del quiste junto con anulación de la mucosa, aunque existen alternativas como el láser y la crioterapia. Se subdividen en: Quiste de extravasación mucosa y Mucocèle solitario.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Quiste de retención mucosa de las glándulas salivares linguales de Blandin y Nunn: aspiración del moco con aguja fina o excisión del quiste.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Quiste de retención mucosa de la glándula sublingual (ránula): varias alternativas desde simples incisiones y drenajes hasta fistulizaciones permanentes de la cavidad quística, además de otros más complejos (destrucción química, radiación parcial o total, extirpación de la lesión con o sin glándula salivar, inyección con hidrocoloides en ránulas de pequeño tamaño).</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p><b>Procedimientos que implican intubación oro o nasotraqueal.</b> Toda manipulación de la vía aérea en pacientes con AEH-C1INH puede desencadenar un ataque laringeo potencialmente mortal.</p> <p><b>Apicectomías.</b> La apicectomía o "cirugía de la superficie de raíz" se engloba dentro de los tratamientos quirúrgicos perirradiculares (periapicales) entre los que se incluyen además: a) reparación de perforación radicular o reabsorción; b) acceso quirúrgico exploratorio para objetivar fracturas radiculares; c) retirada de material de obturación desbordante; d) retirada de instrumentos rotos; e) extirpación de restos radiculares; f) sellado de conductos accesorios, entre otros.</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p><b>Procedimientos sobre frenillos: frenillotomía y frenilectomía.</b> Un frenillo es un pliegue de tejido blando presente en los maxilares constituido por mucosa oral, fibras conectivas y musculares, que puede originar diastemas, interferencias con una prótesis, complicación de una enfermedad periodontal, etc. En la arcada superior, los frenillos son labiales, de situación vestibular (uno de localización central y dos laterales), mientras que en la arcada inferior, el más importante es el frenillo lingual (de interés quirúrgico cuando existe limitación a los movimientos linguales con trastornos de la fonación) aunque puede haber algunos labiales situados en el vestíbulo oral o bucal. Debemos diferenciar entre:</p>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>"Frenillotomía" (labial o lingual), entendiéndose por tal la sección de algún frenillo.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>"Frenilectomía" (labial o lingual), siendo éste la eliminación o resección total de algún frenillo y de su sujeción fibrosa en la encía.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p><b>Drenaje de abscesos de origen odontogénico.</b> Se denomina "incisión y drenaje de absceso en tejido blando intraoral" a la incisión a través de mucosa oral de cualquier colección purulenta que</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

se encuentre debajo de ésta (incluyendo al absceso periodontal). Por el contrario, la "incisión y drenaje de absceso en tejido blando extraoral" es la incisión a través de la piel de cualquier colección purulenta.					
<b>Cirugía periodontal con elevación de colgajo</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Extirpación de tumores y quistes de origen odontogénico o fisural</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Cirugía preprotésica con manipulación ósea.</b> El objetivo de la "cirugía preprotésica" es modificar y adecuar las condiciones locales para mejorar el confort y estabilidad protésica. Dentro de las técnicas de cirugía preprotésica sobre partes óseas se enumeran:					
• Alveoloplastia: creación de un reborde regular tras exodoncia con fines protésicos eliminando las aristas óseas, bordes filosos y cortantes, y tabiques interdentarios e intradentales.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Irregularidades alveolares, crestas en filo de cuchillo y protuberancias: creación de un reborde alveolar regular para colocación de prótesis (siendo económico en el sacrificio óseo).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Tonus palatino y mandibular: incisión en "Y" con extirpación ósea mediante fresas de remodelación ósea en el torus palatino; incisión crestal en el torus mandibular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Apófisis geni y cresta milohioidea: extirpación o remodelación para una adaptación protésica óptima.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Plastias de aumento: casos en los que son necesarias las medidas de ganancia ósea mediante: sustitutos óseos (mezclada con hueso corticoesponjoso autólogo), bloques de hidroxiapatita (no aconsejables por peor adaptación y mayor riesgo de dehiscencias), injertos óseos autólogos (de elección en aquellas atrofas marcadas que no sea factible una rehabilitación protésica aún con implantes; debido a su menor reabsorción se utiliza hueso de origen intraoral o de calota, no excluyéndose tomas de injerto convencionales) y técnicas de distracción alveolar vertical.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Cirugía preprotésica sobre partes blandas.</b>					
• Vestibuloplastia: aumento de la altura del reborde alveolar aumentando la capacidad de los fondos de vestibulo en atrofas alveolares muy marcadas para intentar aprovechar el hueso remanente al máximo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epuli fissuratum: escisión simple y cierre directo (en caso de tejido cicatricial pequeño y único). Si el tejido cicatricial es amplio y el cierre total oblitera el vestíbulo, el colgajo superior se profundiza y se sutura al peristio en el fondo del pliegue mucogingival y el peristio expuesto cura por epitelización secundaria, siendo conveniente la colocación de un tutor (prótesis antigua) con acondicionador de tejidos.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frenillos labiales de inserción baja: frenilectomía (resección total del frenillo y de su sujeción fibrosa en la encía) y zetaplastia, en aquellos casos en los que se produzca movilización funcional de la prótesis.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frenillos linguales anormales (inserción cercana a la cresta alveolar provocando inestabilidad protésica): frenilectomía junto con el tejido muscular subyacente hasta observar una adecuada movilidad lingual y un descenso en su inserción.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperplasia fibrosa de la tuberosidad y crestas hiperomóviles: realización de dos incisiones cuneiformes hasta regularizar el contorno alveolar y eliminar el tejido anómalo, dejando suficiente cobertura mucosa para el hueso sin tensión.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperplasia papilar (en bóveda palatina en forma de proyecciones papilares, pudiendo desarrollar una hiperplasia pseudoepiteliomatosa): escisión supraparietista con electrocirugía o bisturí láser.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Colocación y toma de injertos óseos a nivel intraoral.</b> Los injertos óseos autólogos intramembranosos son de elección en la reconstrucción de los rebordes alveolares para aumentar el volumen óseo siendo este el único material de injerto con propiedades osteogénicas, osteoinductivas y osteoconducentes. Pueden ser de dos clases considerando el sitio donante:					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoinjertos extraorales: procedentes de calota craneana, costillas, tibia y cresta ilíaca y también de zonas intraorales tales como la mandíbula (rama y mentón), tuberosidad del maxilar o de alguna región con torus óseo.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoinjertos intraorales: poseen ventajas sobre los injertos extraorales como proximidad al sitio donador y receptor, conveniente acceso quirúrgico, menor morbilidad del sitio donador, mínima reabsorción y bajo coste.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Técnicas de elevación de seno maxilar.</b> La elevación del suelo del seno maxilar por vía lateral (elevación del seno) es un método bien documentado para aumentar el volumen óseo de la cresta ósea posterior edéntula del maxilar superior que permite la colocación de implantes en casos de déficit de hueso debido a atrofia.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Abordajes de Cadwell-Luc.</b> Se trata del abordaje del seno maxilar por vía vestibular a través de					



la fosa canina, pudiendo realizarse mediante: a) martillo y cincel; b) utilización de fresadora; o c) punción inicial con un trocar para posteriormente abrir la ventana ósea con fórceps de Kerrison.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Extirpación de litiasis a través de abordajes en el suelo de la boca.</b> Entre la patología que puede afectar a las glándulas salivales se encuentran: tumores, quistes, sialolitos, procesos sépticos, estenosis, atrofia por déficit vitamínico e infiltración linfática y litiasis. Una de las más comunes, la formación de cálculos, pueden localizarse en el conducto excretor o en las glándulas salivales mayores o menores de labios, carrillos y paladar, aunque menos comúnmente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Cirugía traumatológica con afectación o abordaje intraoral.</b> La traumatología oral y maxilofacial se ocupa del amplio conjunto de lesiones traumáticas de partes blandas y estructuras óseas y dentarias del maxilo craneomaxilofacial. En un intento más didáctico los traumatismos craneomaxilofaciales se clasificarían en:					
• Traumatismos alveolo-dentarios: Comprende las lesiones de los tejidos duros dentales y de la pulpa del diente, así como de los tejidos que rodean al diente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Fracturas de mandíbula.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Fracturas de maxilar superior.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Fracturas del complejo cigomático-orbitario.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Fracturas del complejo naso-órbito-etmoidal. Pueden conllevar secuelas estéticas importantes (pirámide nasal) y funcionales (ligamentos cantales medios y paredes mediales orbitarias).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Fracturas del seno frontal: En este caso de fracturas se aprecia un escalón óseo junto con crepitación con posible salida de líquido cefalorraquídeo, pudiéndose apreciar niveles hidroaéreos en el seno o neumocéfalos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Fracturas panfaciales y por arma de fuego: Ocasionalmente por traumatismos de alta energía, son inestables, muy desplazadas, con afectación grave de tejidos blandos, que asocian otro tipo de lesiones tales como neurológicas, oftalmológicas, vertebrales, ortopédicas, pulmonares, etc.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Cirugía oncológica con afectación o abordaje intraoral.</b> Dentro de la cirugía oncológica es de vital importancia la afectación de los grupos ganglionares en general, y de localización cervical en particular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Procedimientos que implican osteotomías maxilares o mandibulares. La denominada "cirugía ortognática" se ocupa de la manipulación quirúrgica de los elementos que componen el esqueleto facial con fines de restauración de las proporciones anatómicas y funcionales en pacientes con anomalías esqueléticas y dento-faciales". De una forma muy sucinta se describen las técnicas más utilizadas:				
• Mentoplastia: modifica la forma, simetría, altura o proyección del mentón. Para ello se realiza una osteotomía horizontal en la sínfisis mandibular por debajo de los agujeros mentonianos permitiendo así movilizar en cualquier sentido el fragmento libre inferior.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Osteotomía maxilar tipo Lefort I: simula el trayecto de la fractura de Lefort I (desde la tuberosidad maxilar y apófisis pterigoides hasta la apertura piriforme en forma transversa). Permite movilizar hacia delante, atrás, abajo y arriba permitiendo un cambio facial tridimensional.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Osteotomía sagital de rama mandibular: separa el segmento articular (portador del cóndilo) del segmento vasculonervioso (nervios mentoniano y vasos alveolares inferiores) dividiendo la rama en forma sagital en sus dos corticales permitiendo el avance o retroceso mandibular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Osteotomías segmentarias, que incluyen: osteotomías alveolares (se limitan a segmentos dentales para reposicionarlos; están indicadas cuando el problema es localizado y no precisa movilización maxilar ni mandibular), osteotomía sagital de maxilar (sirve para expandir la arcada dentaria superior), osteotomía transversal de maxilar (incluye los premolares para lograr retroceder este hueso a distancias mayores que el Lefort I) y osteotomías trisegmentarias del maxilar (expanden y retroceden a la vez).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Osteotomía subcondílea vertical: actualmente en desuso, indicada sólo en el tratamiento del prognatismo, su trazo se extiende desde la escotadura sigmoidea de la mandíbula hasta un punto sobre el ángulo mandibular; y requiere de fijación intermaxilar postoperatoria.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Procedimientos que impliquen manipulación de la articulación témporo-mandibular. La cirugía de la articulación temporo-mandibular (ATM) es el recurso terapéutico más complejo y con mayor riesgo potencial de complicaciones, e incluye una variedad de técnicas quirúrgicas tales como: a) plicaturas de la cápsula; b) meniscopexias; c) menisceplastias; d) meniscectomías; e) condilotomía; f) eminectomía temporal; g) reconstrucción del menisco con materiales biológicos (colgajo fascia temporal, músculo temporal, injerto cartilago, injerto dérmico) o aloplásticos; y h) reconstrucción de la articulación con materiales biológicos o aloplásticos. Nosotros sólo pedimos clasificar los siguientes procedimientos:				



<ul style="list-style-type: none"> <li>La “artrocentesis témporo-mandibular” se refiere a la punción de dicha articulación para drenaje de contenido patológico, lavados intraarticular o sinovial, o infiltración de anestésicos u otra sustancias medicamentosas.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>La “artroscopia diagnóstica témporo-mandibular”, donde se introduce un artroscopio en su interior permitiendo la exploración visual directa de la articulación, y de la “artroscopia terapéutica témporo-mandibular”, donde se llevan a cabo maniobras destinadas a tratar y/o reparar la patología intraarticular.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>La “anquilosis temporomandibular”, se define como la pérdida de movilidad mandibular debida a la presencia de tejido óseo, fibroso o cartilaginoso en las superficies articulares o estructuras periféricas de dicha articulación. La técnica quirúrgica correctora es la “ostectomía con artroplastia interposicional” consistente en la realización de una ostectomía de la zona anquilótica e interposición de un material (biológico autólogo u homólogo o aloplástico) entre la fosa glenoidea y el extremo de la rama ascendente que evite la reanquilosis.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>La “luxación recidivante temporomandibular” es el desplazamiento del cóndilo mandibular fuera de los límites articulares de forma reiterada. Aunque existe el tratamiento conservador (fisioterapia y rehabilitación oclusal) el tratamiento quirúrgico es el que nos ocupa aquí. Dentro de las posibilidades quirúrgicas nos encontramos: a) escleroterapia percutánea o por vía artroscópica; b) inyección de sangre autóloga en cavidad articular; c) procedimientos de anclaje (capsulorrafia, meniscopexia, cinchas entre arco cigomático y cóndilo mandibular, etc); d) procedimientos bloqueadores (menisco, injertos óseos, materiales aloplásticos, osteotomía de arco, etc); e) miotomía del pterigoideo externo; f) eminectomía; g) discetomía; h) procedimientos combinados.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Se presentan a continuación una serie de POEMOS, basándonos en la descripción del “CÓDIGO DE TRATAMIENTOS, ACTOS DENTALES Y NOMENCLÁTOR” del Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España publicado en mayo de 2006), aunque con posterior ampliación a otros tratados de Cirugía Oral y Maxilofacial. En segundo lugar, se trata de clasificar en riesgo mínimo, intermedio o máximo de desarrollo de

AE de localización faríngea y/o laríngea en un paciente con angioedema hereditario (AEH) por déficit de la proteína C1 Inhibidor (C1INH).

CLASIFICACIÓN DE RIESGO QUIRÚRGICO DE DIFERENTES PROCEDIMIENTOS ODONTOESTOMATOLÓGICOS Y DE CIRUGÍA ORAL/MAXILOFACIAL Y OTORRINOLARINGOLÓGICA EN PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO POR DÉFICIT DE C1 INHIBIDOR.

Marque una "X" en la casilla de la columna que usted considere como más correcta:

	Riesgo mínimo	Riesgo intermedio	Riesgo máximo	No sé / No contesto
Infiltración de anestesia local				
• Mucosa: anestesia tópica.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Submucosa: anestesia más superficial obtenida por punción e infiltración.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Subperióstica: el anestésico local se deposita entre el periostio y la cortical del maxilar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Intraóseo: el anestésico local se deposita en el espesor de la medular del hueso maxilar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Intraligamentosa: el anestésico local se deposita en el espacio periodontal.				

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Intrapulpar: el anestésico local se deposita dentro de la cámara pulpar o del conducto radicular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Infiltración de anestesia troncular a nivel nervio alveolar inferior o bucal: se deposita el líquido anestésico lo más próximo a la espina de Spix (lingula mandibularis), zona en la que el nervio dentario está a punto de emerger del hueso; con ello el anestésico local "baña" totalmente el tronco nervioso para que el efecto sea máximo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Toma de impresiones dentales:</b> La impresión dental es una técnica utilizada para copiar o reproducir en negativo, las formas de las piezas dentarias y demás tejidos bucales.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Obturación dental:</b> La obturación dental es lo que comúnmente se conoce como "empaste", es decir, la limpieza de la cavidad resultante de una caries y posterior relleno con algún material.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pulpectomía:</b> Es la técnica de eliminación de forma completa la pulpa dental y constituye una de las fases de la terapia endodóntica.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Instrumentación de conductos radiculares.</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Limpieza de boca</b> mediante "tartrectomía" o descontaminación periodontal consiste en la eliminación de la placa bacteriana y de cálculos supra- y sub-gingivales, mediante instrumentos vibradores sónicos y ultrasónicos, y mediante instrumentos manuales, con la finalidad de permitir una evaluación diagnóstica correcta.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Tallado coronal selectivo:</b> procedimiento mediante el cual se realiza un desgaste específico de determinadas zonas de los dientes, esto se realiza mediante un patrón previamente establecido que tiene el objetivo de mejorar el equilibrio oclusal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Colocación de coronas:</b> Las denominadas "coronas de recubrimiento total" son restauraciones a modo de funda o cofia que cubre por completo, ya sea de forma temporal o definitiva, la corona natural del diente anterior o posterior previamente alterado (cariado, fracturado, etc) que ya ha sido tallado previamente. Por el contrario, las "coronas de recubrimiento parcial" se corresponderían a casos similares en los que no se recubre de forma completa la corona. Se hace por tanto preciso diferenciar entre "temporal" o "definitiva". Las "coronas provisionales" se utilizan como una restauración temporal con una duración de al menos seis meses, tiempo necesario para terminar el tratamiento con otros procedimientos definitivos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Colocación de prótesis:</b> La "prótesis fija convencional" o "dentosoportada" está constituida por pilares retenedores (por lo general, coronas de recubrimiento total) y puentes (piezas intermedias). Los "púnticos" o "puentes" de una prótesis parcial fija es la parte intermedia entre los elementos de sostén o de retención (que asientan en los dientes-pilares preparados del paciente) de una prótesis fija.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Colocación de implante osteointegrado:</b> se define "implante osteointegrado" como aquel elemento artificial colocado en el hueso maxilar con la finalidad de reemplazar dientes naturales perdidos. Supone la unión directa, tanto funcional como estructural entre hueso vivo y superficie del implante sometido a carga. Su colocación cabe dividirla en cuatro fases o tiempos:				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Primer tiempo de actuación quirúrgico: previo a la inserción de las fijaciones intraóseas, consiste en la inserción del implante conservando la esterilidad, con el frotado cuidadoso, sin contaminación que conserve la estabilidad inicial del implante.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Segundo tiempo de actuación quirúrgico: durante la cirugía de inserción de los implantes ("primera fase quirúrgica"). Tiene lugar una vez que ha transcurrido un tiempo, el necesario que puede llegar a ser meses, para que se produzca la osteointegración; en ella se procede a la conexión de los pilares transepiteliales. Una vez realizada la cicatrización, es cuando el implante está preparado para iniciar la colocación de la prótesis.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tercer tiempo de actuación quirúrgico: durante la cirugía de conexión de los pilares transepiteliales ("segunda cirugía"), actuando sobre los tejidos perimplantarios.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cuarto tiempo de actuación quirúrgico: procedimientos llevados a cabo en la fase de mantenimiento. La prevención de mucositis y periimplantitis se basa en el control de la placa, la monitorización de tejidos perimplantarios y tratamientos que permitan una higiene oral, especialmente en el entorno periimplantario (banda de mucosa queratinizada y profundidad del surco periimplantario).</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Colocación de dispositivos ortodóncicos a nivel dentario y sellados dentarios.</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Exodoncia:</b> significa "extracción dentaria" (incluyendo la colocación de sutura si es necesaria y su retirada). Aunque no aparezca en el nomenclátor la localización, si pediría que el riesgo quirúrgico se dividiese según el tipo de diente, ya que creo que puede ser una factor importante la proximidad a la faringe para el desarrollo de AE.				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Incisivos: forma de pala aplanada de adelante atrás con borde cortado a bisel; función de corte</li> </ul>				



de alimentos; número de cuatro en cada arcada (en total, hay ocho, que poseen la característica de ser unirradiculares).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Caninos (o colmillos): forma cónica acabada en punta; función de desgarrar de alimentos; número de dos en cada maxilar (en total, hay cuatro, que poseen la característica de ser unirradiculares).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Premolares (o bicúspides): forma cuboidea con dos tubérculos en la cara masticatoria; número de cuatro en cada arcada (en total, hay ocho, que por regla general poseen la característica de ser unirradiculares).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Molares: forma cuboidea con cuatro o cinco tubérculos con amplia superficie de molienda en la cara masticatoria; número de seis en cada arcada (en total, hay doce, donde los de la arcada inferior poseen la característica de tener dos raíces, y los de la arcada superior poseen tres raíces).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Exodoncia de dientes incluidos.</b> Consiste en la exodoncia dental cuya corona está totalmente cubierta por tejido óseo que requiere la resección de dicha cubierta. Se adhieren factores propios de una complicación como: posición anormal del diente, disección de un nervio o fenestración del seno maxilar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Procedimientos que implican levantamiento de colgajo mucoperiostico:</b> Cuando se levanta un colgajo mucoperiostico se expone el hueso maxilar, y en la mayor parte de las técnicas de cirugía bucal debe efectuarse el corte o la exéresis ósea, con el fin de eliminar o retirar el hueso que cubre el objeto de la intervención quirúrgica. Así pues podemos realizar:					
• Osteotomía: Corte o sección del hueso.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Ostectomía: Eliminación o exéresis del hueso.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Procedimientos en los que existe ostectomía u odontosección.</b> El término "ostectomía" engloba a la extirpación de excesos de tejido óseo tales como torus, exóstosis e hipertrofia óseas. Si pudiéramos dividirlo en fases quirúrgicas serían las siguientes por orden de realización: a) anestesia; b) incisión y despegamiento de colgajo; c) extirpación de hueso (ostectomía propiamente dicha); d) reposición del colgajo y sutura; y e) eliminación de la sutura. Hagamos ahora una definición de los diferentes excesos de tejido óseo subsidiarios de esta técnica:					
• La eliminación de exóstosis lateral es la extirpación de tejido óseo exagerado que asienta en la superficie vestibular (externa) del maxilar (exóstosis lateral maxilar) o de la mandíbula					

(exóstosis lateral mandibular).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• La osteotomía de "torus palatino" constituye la extirpación de una hipertrofia de tejido óseo en el centro del paladar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• La osteotomía de "torus mandibular" se refiere a la extirpación de una hipertrofia de tejido óseo en la superficie lingual y lateral de la rama horizontal mandibular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• La reducción quirúrgica de la tuberosidad ósea maxilar (por detrás del último molar superior) constituye otra forma de "osteotomía".	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• La secuestrectomía (extirpación de fragmento de hueso necrótico desprendido) constituye otra forma de "osteotomía".	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La <b>endodoncia</b> consiste en: la limpieza del sistema de conductos radiculares (microorganismos, tejido necrótico, etc) persiguiendo la más asepsia posible; la obturación tridimensional del conducto radicular en tamaño y forma adecuados; la consecución del sellado del tercio apical y del resto del conducto; y la consecución del cierre biológico a nivel histológico a largo plazo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Cirugía periodontal sin elevación de colgajo mucoperiostico:</b> Dentro de este subapartado se englobarían aquellos procedimientos quirúrgicos pero sin elevación de colgajo, ya que éste podría producir un mayor riesgo de desarrollo de AE.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Extirpación de torus.</b> Dentro de las exóstosis orales no encontramos con los "torus", que no es otra cosa que el "aumento de tejido óseo que no constituye un tumor" cuyo aspecto clínico suele ser el de una protuberancia recubierta por mucosa de aspecto normal, que puede afectarse por estímulos mecánicos. Pueden dividirse en:					
• La osteotomía de "torus palatino" constituye la extirpación de una hipertrofia de tejido óseo en el centro del paladar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• La osteotomía de "torus mandibular" se refiere a la extirpación de una hipertrofia de tejido óseo en la superficie lingual y lateral de la rama horizontal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Extirpación de épulis.</b> El concepto de "épulis" podría ser definido clínicamente como "un crecimiento anormal, circunscrito y de evolución crónica, localizado en la encía o cerca del reborde alveolar", aunque también ha sido definido como "una tumoración inflamatoria crónica, granulomatosa, sobre la encía y en dependencia con el peristio o el periodonto".	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Extirpación de quistes de retención mucosos.</b> Los quistes de retención mucosa son lesiones					



frecuentes de la mucosa oral que involucran principalmente glándulas salivares menores. Los quistes de retención mucosa se pueden clasificar según su localización en:				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mucocele superficial: no requiere tratamiento aunque algunos autores plantean el láser como una alternativa.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Quiste de retención mucosa del seno maxilar: si son sintomáticos se tratan por punción y aspiración, aunque del 6% al 23% se rompen espontáneamente sin llegar a necesita tratamiento. La endoscopia nasal rígida y la endoscopia funcional son métodos conservadores.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Quiste de retención mucosa del seno frontal: se emplean técnicas quirúrgicas con craneotomías para la extirpación del quiste y del tejido subyacente; incluso puede ser necesario el drenaje de los conductos naso-frontales. Este procedimiento sería considerado más bien como de "riesgo alto o elevado".</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Quiste de retención mucosa de las glándulas salivares menores: su tratamiento es la excisión del quiste junto con anulación de la mucosa, aunque existen alternativas como el láser y la crioterapia. Se subdividen en: Quiste de extravasación mucosa y Mucocele solitario.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Quiste de retención mucosa de las glándulas salivares linguales de Blandin y Nunn: aspiración del moco con aguja fina o excisión del quiste.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Quiste de retención mucosa de la glándula sublingual (ránula): varias alternativas desde simples incisiones y drenajes hasta fistulizaciones permanentes de la cavidad quística, además de otros más complejos (destrucción química, radiación parcial o total, extirpación de la lesión con o sin glándula salivar, inyección con hidrocolooides en ránulas de pequeño tamaño).</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p><b>Procedimientos que implican intubación oro o nasotraqueal.</b> Toda manipulación de la vía aérea en pacientes con AEH-C1INH puede desencadenar un ataque laringeo potencialmente mortal.</p> <p><b>Apicectomías.</b> La apicectomía o "cirugía de la superficie de raíz" se engloba dentro de los tratamientos quirúrgicos perirradiculares (periapicales) entre los que se incluyen además; a) reparación de perforación radicular o reabsorción; b) acceso quirúrgico exploratorio para objetivar fracturas radiculares; c) retirada de material de obturación desbordante; d) retirada de instrumentos rotos; e) extirpación de restos radiculares; f) sellado de conductos accesorios, entre otros.</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p><b>Procedimientos sobre frenillos: frenilotomía y frenillectomía.</b> Un frenillo es un pliegue de tejido blando presente en los maxilares constituido por mucosa oral, fibras conectivas y musculares, que puede originar diastemas, interferencias con una prótesis, complicación de una</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

enfermedad periodontal, etc. En la arcada superior, los frenillos son labiales, de situación vestibular (uno de localización central y dos laterales), mientras que en la arcada inferior, el más importante es el frenillo lingual (de interés quirúrgico cuando existe limitación a los movimientos linguales con trastornos de la fonación) aunque puede haber algunos labiales situados en el vestibulo oral o bucal. Debemos diferenciar entre:					
• “Frenilotomía” (labial o lingual), entendiéndose por tal la sección de algún frenillo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• “Frenillectomía” (labial o lingual), siendo éste la eliminación o resección total de algún frenillo y de su sujeción fibrosa en la encía.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Drenaje de abscesos de origen odontogénico.</b> Se denomina “incisión y drenaje de absceso en tejido blando intraoral” a la incisión a través de mucosa oral de cualquier colección purulenta que se encuentre debajo de ésta (incluyendo al absceso periodontal). Por el contrario, la “incisión y drenaje de absceso en tejido blando extraoral” es la incisión a través de la piel de cualquier colección purulenta.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Cirugía periodontal con elevación de colgajo</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Extirpación de tumores y quistes de origen odontogénico o fisural</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Cirugía preprotésica con manipulación ósea.</b> El objetivo de la “cirugía preprotésica” es modificar y adecuar las condiciones locales para mejorar el confort y estabilidad protésica. Dentro de las técnicas de cirugía preprotésica sobre partes óseas se enumeran:					
• Alveoloplastia: creación de un reborde regular tras exodoncia con fines protésicos eliminando las aristas óseas, bordes filosos y cortantes, y tabiques interdentarios e interradiculares.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Irregularidades alveolares, crestas en filo de cuchillo y protuberancias: creación de un reborde alveolar regular para colocación de prótesis (siendo económico en el sacrificio óseo).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Tonus palatino y mandibular: incisión en “Y” con extirpación ósea mediante fresas de remodelación ósea en el torus palatino; incisión crestal en el torus mandibular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Apófisis geni y cresta milohioidea: extirpación o remodelación para una adaptación protésica óptima.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Plastias de aumento: casos en los que son necesarias las medidas de ganancia ósea mediante:					

sustitutos óseos (mezclada con hueso córticoesponjoso autólogo), bloques de hidroxiapatita (no aconsejables por peor adaptación y mayor riesgo de dehiscencias), injertos óseos autólogos (de elección en aquellas atrofas marcadas que no sea factible una rehabilitación protésica aún con implantes; debido a su menor reabsorción se utiliza hueso de origen intraoral o de calota, no excluyéndose tomas de injerto convencionales) y técnicas de distracción alveolar vertical.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Cirugía preprotésica sobre partes blandas.</b>					
• Vestibuloplastia: aumento de la altura del reborde alveolar aumentando la capacidad de los fondos de vestibulo en atrofas alveolares muy marcadas para intentar aprovechar el hueso remanente al máximo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Epuli fissuratum: escisión simple y cierre directo (en caso de tejido cicatricial pequeño y único). Si el tejido cicatricial es amplio y el cierre total oblitera el vestibulo, el colgajo superior se profundiza y se sutura al peristio en el fondo del pliegue mucogingival y el peristio expuesto cura por epitización secundaria, siendo conveniente la colocación de un tutor (prótesis antigua) con acondicionador de tejidos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Frenillos labiales de inserción baja: frenilectomía (resección total del frenillo y de su sujeción fibrosa en la encía) y zetaplastia, en aquellos casos en los que se produzca movilización funcional de la prótesis.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Frenillos linguales anormales (inserción cercana a la cresta alveolar provocando inestabilidad protésica): frenilectomía junto con el tejido muscular subyacente hasta observar una adecuada movilidad lingual y un descenso en su inserción.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Hiperplasia fibrosa de la tuberosidad y crestas hipertróficas: realización de dos incisiones cuneiformes hasta regularizar el contorno alveolar y eliminar el tejido anómalo, dejando suficiente cobertura mucosa para el hueso sin tensión.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Hiperplasia papilar (en bóveda palatina en forma de proyecciones papilares, pudiendo desarrollar una hiperplasia pseudoepiteliomatosa): escisión supraparietal con electrocirugía o bisturí láser.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Colocación y toma de injertos óseos a nivel intraoral.</b> Los injertos óseos autólogos intramembranosos son de elección en la reconstrucción de los rebordes alveolares para aumentar el volumen óseo siendo este el único material de injerto con propiedades osteogénicas, osteoinductivas y osteoconductivas. Pueden ser de dos clases considerando el sitio donante:					

<ul style="list-style-type: none"> <li>Autoinjertos extraorales: procedentes de calota craneana, costillas, tibia y cresta iliaca y también de zonas intraorales tales como la mandíbula (rama y mentón), tuberosidad del maxilar o de alguna región con torus óseo.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Autoinjertos intraorales: poseen ventajas sobre los injertos extraorales como proximidad al sitio donador y receptor, conveniente acceso quirúrgico, menor morbilidad del sitio donador, mínima reabsorción y bajo coste.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p><b>Técnicas de elevación de seno maxilar.</b> La elevación del suelo del seno maxilar por vía lateral (elevación del seno) es un método bien documentado para aumentar el volumen óseo de la cresta ósea posterior edéntula del maxilar superior que permite la colocación de implantes en casos de déficit de hueso debido a atrofia.</p> <p><b>Abordajes de Cadwell-Luc.</b> Se trata del abordaje del seno maxilar por vía vestibular a través de la fosa canina, pudiendo realizarse mediante: a) martillo y cincel; b) utilización de fresadora; o c) punción inicial con un trocar para posteriormente abrir la ventana ósea con fórceps de Kerrison.</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p><b>Extirpación de litiasis a través de abordajes en el suelo de la boca.</b> Entre la patología que puede afectar a las glándulas salivales se encuentran: tumores, quistes, sialolitos, procesos sépticos, estenosis, atrofia por déficit vitamínico e infiltración linfática y litiasis. Una de las más comunes, la formación de cálculos, pueden localizarse en el conducto excretor o en las glándulas salivales mayores o menores de labios, carrillos y paladar, aunque menos comúnmente.</p> <p><b>Cirugía traumatológica con afectación o abordaje intraoral.</b> La traumatología oral y maxilofacial se ocupa del amplio conjunto de lesiones traumáticas de partes blandas y estructuras óseas y dentarias del macizo craneomaxilofacial. En un intento más didáctico los traumatismos craneomaxilofaciales se clasificarían en:</p>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Traumatismos alveolo-dentarios: Comprende las lesiones de los tejidos duros dentales y de la pulpa del diente, así como de los tejidos que rodean al diente.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fracturas de mandíbula.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fracturas de maxilar superior.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fracturas del complejo cigomático-orbitario.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



• Fracturas del complejo naso-órbito-etmoidal. Pueden conllevar secuelas estéticas importantes (pirámide nasal) y funcionales (ligamentos canales medios y paredes mediales orbitarias).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Fracturas del seno frontal: En este caso de fracturas se aprecia un escalón óseo junto con crepitación con posible salida de líquido cefalorraquídeo, pudiéndose apreciar niveles hidroaéreos en el seno o neumocéfalo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Fracturas panfaciales y por arma de fuego: Ocasionalmente por traumatismos de alta energía, son inestables, muy desplazadas, con afectación grave de tejidos blandos, que asocian otro tipo de lesiones tales como neurológicas, oftalmológicas, vertebrales, ortopédicas, pulmonares, etc.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Cirugía oncológica con afectación o abordaje intraoral.</b> Dentro de la cirugía oncológica es de vital importancia la afectación de los grupos ganglionares en general, y de localización cervical en particular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Procedimientos que implican osteotomías maxilares o mandibulares.</b> La denominada "cirugía ortognática" se ocupa de la manipulación quirúrgica de los elementos que componen el esqueleto facial con fines de restauración de las proporciones anatómicas y funcionales en pacientes con anomalías esqueléticas y dentofaciales". De una forma muy sucinta se describen las técnicas más utilizadas:					
• Mentoplastia: modifica la forma, simetría, altura o proyección del mentón. Para ello se realiza una osteotomía horizontal en la sínfisis mandibular por debajo de los agujeros mentonianos permitiéndose así movilizar en cualquier sentido el fragmento libre inferior.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Osteotomía maxilar tipo Lefort I: simula el trayecto de la fractura de Lefort I (desde la tuberosidad maxilar y apófisis pterigoides hasta la apertura piriforme en forma transversa). Permite movilizar hacia delante, atrás, abajo y arriba permitiendo un cambio facial tridimensional.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Osteotomía sagital de rama mandibular: separa el segmento articular (portador del cóndilo) del segmento vasculonervioso (nervios mentoniano y vasos alveolares inferiores) dividiendo la rama en forma sagital en sus dos corticales permitiendo el avance o retroceso mandibular.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Osteotomías segmentarias, que incluyen: osteotomías alveolares (se limitan a segmentos dentales para reposicionarlos; están indicadas cuando el problema es localizado y no precisa movilización maxilar ni mandibular), osteotomía sagital de maxilar (sirve para expandir la arcada dentaria superior), osteotomía transversal de maxilar (incluye los premolares para lograr retroceder este hueso a distancias mayores que el Lefort I) y osteotomías trisegmentarias del maxilar (expanden y retroceden a la vez).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<ul style="list-style-type: none"> <li>Osteotomía subcondílea vertical: actualmente en desuso, indicada sólo en el tratamiento del prognatismo, su trazo se extiende desde la escotadura sigmoidea de la mandíbula hasta un punto sobre el ángulo mandibular; y requiere de fijación intermaxilar postoperatoria.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p><b>Procedimientos que impliquen manipulación de la articulación témporo-mandibular.</b> La cirugía de la articulación temporomandibular (ATM) es el recurso terapéutico más complejo y con mayor riesgo potencial de complicaciones, e incluye una variedad de técnicas quirúrgicas tales como: a) plicaturas de la cápsula; b) meniscectomías; c) menisceplastias; d) meniscectomías; e) condilomía; f) eminectomía temporal; g) reconstrucción del menisco con materiales biológicos (colgajo fascia temporal, músculo temporal, injerto cartilago, injerto dérmico) o aloplásticos; y h) reconstrucción de la articulación con materiales biológicos o aloplásticos. Nosotros sólo pedimos clasificar los siguientes procedimientos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La "artrocentesis témporo-mandibular" se refiere a la punción de dicha articulación para drenaje de contenido patológico, lavados intraarticular o sinovial, o infiltración de anestésicos u otra sustancias medicamentosas.</li> <li>La "artroscopia diagnóstica témporo-mandibular", donde se introduce un artroscopio en su interior permitiendo la exploración visual directa de la articulación, y de la "artroscopia terapéutica témporo-mandibular", donde se llevan a cabo maniobras destinadas a tratar y/o reparar la patología intraarticular.</li> <li>La "anquilosis temporomandibular", se define como la pérdida de movilidad mandibular debida a la presencia de tejido óseo, fibroso o cartilaginoso en las superficies articulares o estructuras periféricas de dicha articulación. La técnica quirúrgica correctora es la "ostectomía con artroplastia interposicional" consistente en la realización de una ostectomía de la zona anquilótica e interposición de un material (biológico autólogo u homólogo o aloplástico) entre la fosa glenoidea y el extremo de la rama ascendente que evite la reanquilosis.</li> <li>La "luxación recidivante temporomandibular" es el desplazamiento del cóndilo mandibular fuera de los límites articulares de forma reiterada. Aunque existe el tratamiento conservador (fisioterapia y rehabilitación oclusal) el tratamiento quirúrgico es el que nos ocupa aquí. Dentro de las posibilidades quirúrgicas nos encontramos: a) escleroterapia percutánea o por vía artroscópica; b) inyección de sangre autóloga en cavidad articular; c) procedimientos de anclaje (capsulorrafia, meniscepectia, cinchas entre arco cigomático y cóndilo mandibular, etc); d) procedimientos bloqueadores (menisco, injertos óseos, materiales aloplásticos, osteotomía de arco, etc); e) miotomía del</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



pterrigoido externo; f) eminectomía; g) discectomía; h) procedimientos combinados.
--

Termino como empecé, agradeciendo una vez más tu ayuda.

Jesús Jurado Palomo  
Servicio de Alergología  
Hospital Universitario La Paz, Madrid  
Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Paz (IdiPaz), Madrid, y  
Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina (Toledo)

